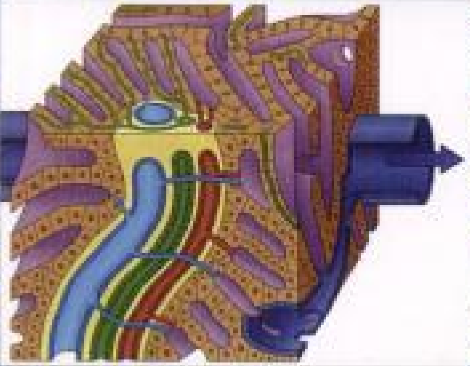
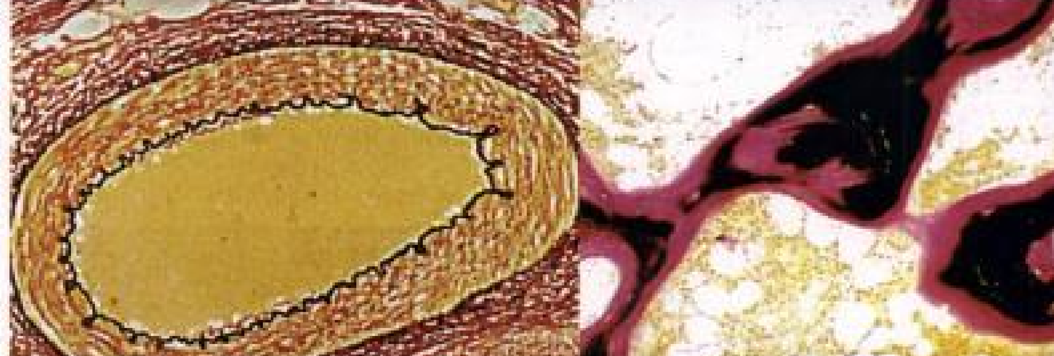
HISTOLOGIE HUMAINE

• STEVENS • LOWE •

Traduction de la deuxième édition anglaise par Pierre Validire





De Boeck Université

Chez le même éditeur

BROSTOFF J. SCADDING G.K., MALE D., ROITT I.M.,
IMMUNOLOGIE CLINIQUE

CROSS P.C., MERCER R.,
ULTRASTRUCTURE CELLULAIRE ET TISSULAIRE

DU VIVIER A.,
ATLAS DE DERMATOLOGIE CLINIQUE

GARDNER L.P., HIATT J.L.,
ATLAS D'HISTOLOGIE EN COULEURS

HOLTON J., BRINK N., CHIODINI P., BENDALL R.,
PROBLÈMES EN PATHOLOGIE INFECTIEUSE

JANEWAY C.A., TRAVERS P.,
IMMUNOBIOLOGIE

MALE D., IMMUNOLOGIE.
AIDE-MÉMOIRE ILLUSTRÉ

PRESCOTT L., HARLEY J.P., KLEIN D.A.,
MICROBIOLOGIE

REVILLARD J.-P.,
IMMUNOLOGIE

ROITT I.M., BROSTOFF J., MALE D.K.,
IMMUNOLOGIE

STEVENS A., LOWE J.,
ANATOMIE PATHOLOGIQUE GÉNÉRALE ET SPÉCIALE

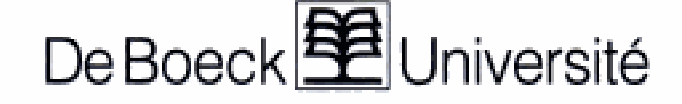
WATSON J.D., GILMAN M., WITKOWSKI J., ZOLLER M.,
ADN RECOMBINANT

WERY M.,
PROTOZOOLOGIE MÉDICALE

HISTOLOGIE HUMAINE

• Alan STEVENS • James LOWE •

Traduction de la deuxième édition anglaise par Pierre Validire





Édition originale : Alan Stevens, James Lowe, *Human Histology*, Second Edition.

Published in 1997 by Mosby, an imprint of Times Mirror International Publishers Limited
ISBN : 0 7234 2485 3

Couverture:

- Glande muco-sécrétante (coloration standard)
- Schéma de l'architecture du Foie
- Artère bronchique (coloration de Van Gieson)
- Ostéomalacie (coloration de von Kossa)

Département De Boeck Université
Paris, Bruxelles

1er tirage 1997
2e tirage 2002

Imprimé en Belgique

D/1997/0074/180

ISBN 2-8041-2574-2

Préface à l'édition anglaise

Nous avons écrit ce livre pour les nouvelles générations d'étudiants en médecine et en biologie humaine qui étaient en quête d'un ouvrage d'histologie médicale détaillé et cependant facilement accessible, pour compléter l'enseignement qu'ils reçoivent en biologie cellulaire, anatomie et pathologie.

Les étudiants ont souvent considéré l'histologie comme une discipline fastidieuse qu'ils n'avaient pas plaisir à aborder. Cela s'explique en partie par le fait que l'histologie a souvent été enseignée de façon isolée au début du programme universitaire et aussi parce que la somme de travail exigée paraît souvent excessive. Une autre raison est que l'histologie a souvent été négligée dans de nombreuses facultés, son enseignement étant souvent laissé à la charge d'enseignants non directement intéressés par le sujet. Ces temps ont à présent changé. Il était autrefois possible à l'étudiant de se contenter d'une connaissance superficielle en histologie, mais les progrès accomplis en biologie et en médecine rendent cette « impasse » impossible.

Jamais l'histologie n'a eu l'importance qu'elle a acquise de nos jours dans les programmes universitaires de médecine et de biologie. L'enseignement de la biochimie et de la physiologie s'oriente de façon croissante vers la biologie moléculaire, ce qui donne toute son importance à la connaissance des morphologies cellulaires. Avec les progrès technologiques, l'histologie est devenue partie intégrante de la pratique médicale. De plus en plus, le diagnostic des maladies repose sur l'examen histologique de petits échantillons tissulaires obtenus à partir de pratiquement toutes les régions de l'organisme, au cours de biopsies sûres et indolores. La compréhension des causes, des mécanismes et des effets des maladies repose plus que jamais sur des bases histologiques, ultrastructurales et biologiques.

La plupart des ouvrages disponibles en histologie ne satisfont pas l'étudiant. Le plus souvent, on leur reproche leur lecture difficile, une débauche de détails d'histologie animale (pas toujours extrapolables à l'homme) ou leur présentation en atlas, peu informatifs. Nombre d'étudiants déplorent que les manuels d'histologie ne mettent pas l'accent sur les implications cliniques de tel ou tel aspect, ni sur les rapports entre histologie et biologie.

Aujourd'hui, l'étudiant recherche des ouvrages faciles à consulter et offrant suffisamment de détails. Nous avons ici tenté de présenter l'histologie moderne de façon concise et didactique et avons fait appel à une iconographie attrayante et variée.

Dans la première édition de cet ouvrage, à la page de présentation intitulée « A propos de ce livre », nous incitions les professeurs et étudiants qui l'utiliseraient à nous faire part de leurs commentaires et de leurs critiques. Nous avons reçu de très nombreuses réponses, tant du corps enseignant que des étudiants, ce qui nous a réjouis et nous a permis de tenir compte de tous ces avis éclairés dans cette seconde édition. Grâce à cela, nous avons pu modifier légèrement la présentation en incorporant à chaque chapitre des têtes de paragraphes, des résumés des mots-clefs et, en conclusion de chacun d'eux, une liste de questions de révision portant sur leur contenu.

Quelques enseignants nous ont aimablement fait part de leurs réserves sur la pertinence de quelques-unes de nos affirmations qui leur paraissaient erronées. Nous les avons toutes répertoriées et avons corrigé toutes celles où nous nous étions vraiment trompés. Cependant, la plupart des divergences étaient en fait dues aux différences existant entre l'espèce humaine et les autres espèces animales, notamment les rongeurs. En effet, certains détails de structure enseignés et appris en histologie n'existent que chez certaines espèces animales et non chez l'homme. Nous rappelons donc notre première intention, à laquelle nous sommes restés fidèles, de faire de cet ouvrage un livre d'histologie humaine et nous avons modifié le titre de cette seconde édition dans le but de l'établir clairement. Nous avons été également critiqués, parfois à juste titre, sur le fait que nos documents de microscopie électronique auraient été de meilleure qualité s'ils avaient été réalisés à partir de tissus mieux et plus précocément fixés, mais il nous a paru contraire à notre conception de l'enseignement de l'histologie humaine d'avoir recours à des animaux de laboratoire pour obtenir une fixation idéale par injection intratissulaire de glutaraldéhyde.

En tant qu'histologistes et anatomo-pathologistes responsables de l'enseignement d'étudiants en médecine et en biologie humaine, nous avons estimé nécessaire d'insister sur les liens étroits qui unissent l'histologie, la biologie humaine et la pratique médicale. L'étudiant doit, en peu de temps, assimiler une masse énorme de connaissances, et nous espérons, par ce livre, lui faciliter la tâche.

Remerciements

Nous souhaitons remercier l'équipe du laboratoire du Département d'Anatomie Pathologique du Queen's Medical Center de Nottingham, pour l'habileté et la patience avec lesquelles elle a réalisé les coupes reproduites dans ce livre. Tout particulièrement, nos remerciements vont à Ian Wilson, Angela Crossman, Janet Plamor, Lianne Ward et David McQuire pour les coupes en paraffine, Neil Hand pour les coupes en résine acrylique et les préparations immunocytochimiques des îlots pancréatiques, Ken Morrell et son équipe pour l'immunocytochimie et Janet Palmer pour l'histochimie. Merci également à Trevor Gray pour les heures qu'il a passées à rechercher le meilleur matériel pour les coupes en microscopie électronique : toutes les coupes en microscopie électronique de ce livre et les coupes ultra-fines en résine époxy lui sont dues.

Bill Brackenbury a photographié toutes les vues macroscopiques et nous a également fourni de nombreuses photographies à très faible grossissement. Isabella Streeter a été la cheville ouvrière de la nouvelle présentation de cette édition.

De nombreux collègues du Queen's Medical Center nous ont fourni les échantillons tissulaires dont nous avons eu besoin pour l'iconographie. Le Dr J. Wendy Blundell nous a fourni les artériographies du chapitre 15 et, avec le Dr Ian Leach, de nombreux documents du chapitre 9. Le Dr Peter Furness nous a aimablement autorisés à reproduire une de ses coupes en microscopie électronique montrant les sites polyanioniques du glomérule. Le Dr Jane Zuccollo nous a fourni beaucoup d'échantillons tissulaires concernant le foetus humain et l'histologie néonatale, et le Dr Mark Stephens nous a confié une coupe rare sur un site de nidation précoce. Le Dr Mark Wilkinson nous a aidés pour le chapitre 10 et Jocelyn Germaine du London Hospital nous a aimablement fourni les tissus pour les coupes de dents du chapitre 11. Le Dr David Clark nous a beaucoup aidés par ses conseils pour la préparation du chapitre 7 et le Dr Barbara Bain nous a aimablement autorisés à utiliser une diapositive d'un grand lymphocyte à grains du chapitre 8.

Le Dr George Lindop nous a aidés, il y a quelques années déjà, en nous donnant une diapositive d'un glomérule humain contenant de la rénine ; nous n'avions pas trouvé de place pour la présenter dans la première édition, mais elle est à présent reproduite à la figure 15.29b. Le Professeur L. Michaels nous a très gentiment autorisés à nous servir de sa diapositive d'organe de Corti humain (Fig. 19.5b).

Nous aimerions remercier toute l'équipe du Times Mirror International Publishers qui s'est activement impliquée dans la préparation de cette seconde édition. Nous remercions particulièrement Louise Cook, Responsable de la Diffusion, de nous avoir surveillés autant qu'il le fallait, et aussi pour la bière belge ; Elaine Graham et Louise Crowe, Directrices de Projet, pour avoir su nous arracher à nos quarts d'heure de récréation ; Gudrun Hugues, Chargée de la réalisation, qui a assuré le bon fonctionnement de l'ensemble ; et Pete Wilder, Lynda Payne, Greg Smith, Richard Prime, Marie McNestry, Mark Willey, Tim Read, Rob Curran, et James Lauder maîtres d'oeuvre d'une iconographie d'une qualité telle que l'ouvrage en eût été méconnaissable sans elle. Merci aussi à Roger Ashton-Griffiths et à Ellen Sarewitz d'avoir débarrassé notre texte des fautes d'étourderie et des erreurs typographiques.

Enfin, nous sommes très reconnaissants à Dianne Zack, notre éditrice bien aimée, pour son enthousiasme et son énergie constants, pour les nombreux fax qu'elle nous a envoyés (lorsque nous nous étions un peu relâchés) pour nous dire à quel point nous étions brillants et combien ce livre allait être magnifique. Elle a de plus eu le mérite de traduire avec précision notre Anglais en Américain ! Nous restons persuadés qu' « Oesophagus » est plus élégant qu' « Esophagus » mais nous ne remettrons pas ce sujet sur le tapis.

Et, bien sûr, nous adorons toujours Fiona Foley.

À propos de ce livre

Il nous a fallu de longues réflexions pour élaborer ce livre en tenant compte des souhaits des étudiants qui disposent de peu de temps pour assimiler des monceaux d'informations, et doivent engranger un maximum de détails sans s'épuiser à la tâche. Ce livre a été conçu pour eux, condensant autant que possible les informations.

Têtes de paragraphes
Elles sont constituées de phrases en caractères gras résumant et donnant un aperçu rapide du texte qui les suit. Elles ont été plébiscitées par les étudiants dans notre autre ouvrage concernant l'Anatomie Pathologique.

Texte des légendes
Les légendes ne sont pas une simple redite du texte principal mais viennent l'illustrer, et ne peuvent être comprises qu'après avoir assimilé le texte qu'elles complètent. Elles ont deux objets : d'abord, synthétiser les données acquises, et ensuite, atténuer l'aridité du texte principal. De nombreuses légendes sont en fait destinées à préciser des informations complexes, en particulier lorsqu'une visualisation tridimensionnelle est nécessaire.

Aspects cliniques (en bleu)
Nous avons choisi de nombreux exemples pour illustrer le rôle fondamental que joue la connaissance de l'histologie dans la compréhension de la biologie humaine, de la pathologie et de la clinique.

Histologie pratique (en vert)
De nombreux étudiants se découragent, pensant qu'ils n'arrivent pas à voir au microscope ce qui est décrit dans les textes. Les parties « Histologie pratique » sont présentées dans une perspective pédagogique. Nous espérons ainsi alléger l'anxiété de l'étudiant qui pense qu'il ne saura jamais utiliser un microscope.

Théories récentes
Dans ces rubriques (mentionnées par une étoile), nous exposons les théories les plus actuelles, allant au-delà du strict nécessaire à la compréhension des principes de base. Nous y avons résumé les données les plus récentes concernant la recherche, en particulier en biologie cellulaire (moléculaire).

Éléments-clefs
Ces notions, symbolisées dans le livre par une clef, réunissent les points les plus importants du sujet du chapitre concerné. Elles constituent une aide précieuse pour l'étudiant, au moment des dernières révisions, lui évitant la panique précédant l'examen.

Questions de fin de chapitre
Ces questions simples, à réponse binaire « vrai/faux », permettent à l'étudiant de tester sa mémoire et sa compréhension du chapitre.

Rétro-contrôle
La plupart des modifications de la seconde édition de ce livre sont dues aux remarques faites, à propos de la première, par les enseignants et les étudiants l'ayant utilisée pour leurs cours et leurs études personnelles. Elles nous ont été si précieuses que nous espérons vivement que ce dialogue se poursuivra, à l'occasion de cette seconde édition et de celles qui suivront, et nous serons heureux de bénéficier à nouveau des suggestions de nouvelles illustrations ou notions qui pourraient les enrichir.

Vous pouvez nous adresser vos commentaires par écrit mais nous serons également heureux de les recevoir sur Internet aux adresses suivantes :

James.Lowe@nottigham.ac.uk
Alan.Stevens@nottingham.ac.uk

Préface à l'édition française

La seconde édition de cet ouvrage, largement remaniée et actualisée, reste fidèle à ce qui constitue l'originalité de la démarche de ses auteurs.
Nous nous sommes efforcés de respecter, dans la traduction, son principal objet, qui consiste à donner aux étudiants en médecine et en biologie humaine auxquels il s'adresse un outil de travail indispensable leur permettant de faire le lien entre les notions d'histologie trop souvent considérées comme purement théoriques et leur pratique médicale.

Grâce à ce livre, et à l'esprit de synthèse qui a animé ses auteurs, le hiatus, souvent rencontré par les étudiants entre les disciplines fondamentales et leurs applications physiopathologiques et cliniques, est clairement comblé. La mise en évidence des rapports étroits unissant l'histologie, la physiologie et la pathologie constitue ainsi une aide, aussi bien pour les enseignants que pour les étudiants. Elle permet en effet une acquisition logique et dynamique de connaissances d'autant plus facilement assimilables que leur importance pratique est devenue évidente.

En tant qu'anatomo-pathologiste, j'ai pu aussi mesurer, en traduisant cette nouvelle édition, l'introduction utile qu'elle fournit à la compréhension de l'ouvrage d'Anatomie Pathologique de ces mêmes auteurs, traduit par Claude Gompel.

Ayant participé à la traduction de la première édition, je tiens à exprimer ma reconnaissance à Henri Copin et André Collet, avec lesquels j'avais collaboré.

Je tiens enfin à remercier Monsieur Michel Jezierski et Monsieur Michel Blaimont des Editions De Boeck-Université de m'avoir confié la traduction de cet ouvrage, et mon épouse Patricia, sans l'aide constante et persévérante de laquelle cette traduction n'aurait pas été menée à bien.

Pierre Validire.

Table des matières

1. Histologie: restez en ligne!

INTRODUCTION

L'histologie est une science biologique et médicale essentielle.

L'histologie étudie la structure des organismes vivants et les rapports structuraux et fonctionnels entre leurs éléments constitutifs. Elle est l'interface des sciences biologique et médicale puisqu'elle se trouve à la croisée des chemins entre la biochimie, la biologie moléculaire et la physiologie d'une part, et les processus pathologiques et leurs effets d'autre part.

On peut obtenir des échantillons de tissus humains (biopsies) de nombreuses régions de l'organisme par des techniques rapides et inoffensives (Fig. 1.1) utilisant des instruments comme:

- des scalpels pour les organes directement accessibles comme la peau, la bouche, le nez, etc...
- des aiguilles pour les organes pleins
- des endoscopes pour le tube digestif et les organes creux
- des canules souples pour les vaisseaux sanguins.

La connaissance de l'aspect histologique normal des organes est essentielle pour identifier leurs altérations par la maladie et pour comprendre comment des processus biochimiques et physiologiques anormaux en sont la cause.

Nous sommes à une époque stimulante pour l'histologie car nous sommes à présent capables d'explorer les bases physiologiques et moléculaires des structures biologiques grâce à la mise au point de techniques qui nous permettent d'examiner la constitution chimique de tissus vivants au microscope. On comprend maintenant pourquoi les diverses structures biologiques ont la forme et la disposition qu'elles ont.

L'histologie fut d'abord empirique.

L'étude de l'histologie a commencé avec le perfectionnement de microscopes optiques simples et de techniques de préparations de coupes minces pouvant être examinées. En dépit de leur équipement rudimentaire et d'échantillons mal préparés, les premiers histologistes ont réuni une quantité surprenante d'informations sur les structures biologiques. De telles études ont conduit Virchow à proposer la théorie cellulaire de la structure des organismes vivants qui faisait de la cellule le constituant fondamental de la plupart des êtres vivants. Chaque cellule était considérée comme une unité individuelle entourée d'un "rempart" appelé membrane cellulaire et contenant toute la machinerie nécessaire à sa fonction. A cette époque, on a constitué un vocabulaire histologique fondé sur l'étude des cellules au microscope optique et reposant sur une compréhension limitée de la physiologie et de la fonction cellulaires.

On a appelé tissus des ensembles de cellules ayant des caractères morphologiques similaires et on les a classés en quatre groupes:

- les tissus épithéliaux, formés de cellules tapissant des surfaces, revêtant les cavités du corps ou constituant des glandes telles les glandes salivaires;
- le tissu musculaire, constitué de cellules contractiles;
- le tissu nerveux, constituant le cerveau, la moelle épinière et les nerfs;
- le tissu conjonctif, composé de cellules produisant une matrice extracellulaire qui sert de lien ou de support à d'autres tissus spécialisés en formant les tendons, les os ou le tissu adipeux.

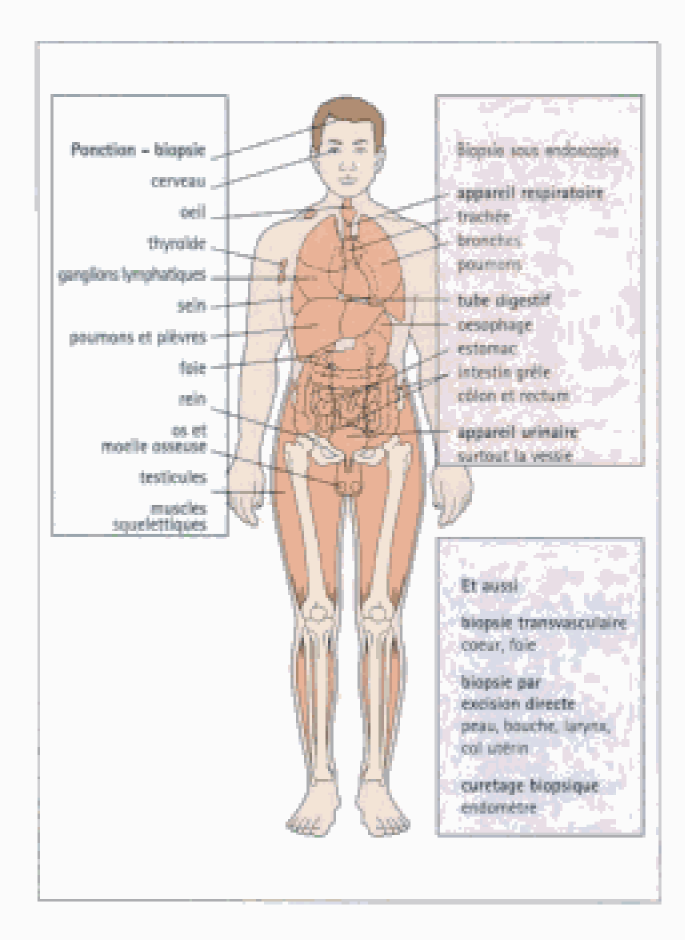


Fig. 1.1 Histologie et diagnostic médical.
Il est maintenant possible d'obtenir de petits échantillons de nombreuses parties du corps par diverses techniques. L'examen histologique de ces échantillons est un moyen direct de plus en plus important de diagnostic médical.

L'histologie moderne est une science exacte.
Les méthodes de recherche modernes ont révolutionné notre compréhension des cellules. Les techniques de microscopie électronique, de clonage de cellules en culture, de séquençage des protéines et de génétique moléculaire ont aussi apporté une lumière totalement nouvelle sur le fonctionnement des cellules.

Alors que les progrès de la connaissance et de la compréhension se sont accompagnés, dans les autres sciences, de la création rapide d'une nouvelle terminologie, cela n'a pas toujours été le cas en histologie. Pendant de nombreuses années, les termes et classifications des premières études ont été conservés. A chaque nouvelle découverte sur la structure des organismes vivants, on a tenté de faire entrer de force les nouvelles informations à l'intérieur des anciennes classifications, souvent inadéquates, des cellules et des tissus.

Heureusement, ce dogme histologique rigide laisse maintenant la place à une approche plus stimulante et fonctionnelle, fondée sur notre compréhension de la biologie cellulaire.

LA CELLULE EST L'UNITÉ FONCTIONNELLE FONDAMENTALE

Les connaissances modernes confirment l'exactitude de la théorie de Virchow décrivant la cellule comme l'unité fondamentale de la structure de la plupart des organismes vivants.

Les cellules varient considérablement. A partir d'un oeuf fécondé unique, chaque cellule construit les structures convenant à ses fonctions propres par un processus de différenciation. La cellule constitue une unité considérablement plus sophistiquée et plus complexe qu'on ne l'avait soupçonné au début. La biologie moléculaire a montré que des cellules de morphologie différente peuvent être regroupées par leurs attributs fonctionnels communs ou par leurs interactions.

Certaines cellules sont adaptables. Il est également apparu que, même chez l'adulte, il existe des populations très adaptables de cellules indifférenciées qui peuvent modifier à la fois leur structure et leur activité fonctionnelle pour s'adapter aux exigences de l'environnement. Cette capacité est d'importance vitale pour l'adaptation à un stress interne ou externe et on l'observe couramment dans les processus pathologiques (p.ex., le remplacement du myocarde lésé par du tissu fibreux à la suite d'un infarctus).

Les propriétés structurales et biologiques des cellules sont décrites au chapitre 2 et un grand nombre de leurs fonctions spécialisées aux chapitres 3, 4 et 5.

On classe maintenant les cellules selon leur fonction.
Il est actuellement possible de regrouper les cellules sur la base de leur fonction principale. Les groupes utilisés dans cet ouvrage sont les suivants: cellules épithéliales, cellules de soutien, cellules contractiles, cellules nerveuses, cellules germinales, cellules sanguines, cellules immunologiques et cellules sécrétant des hormones. Toutefois, il est important de savoir qu'une cellule peut remplir plusieurs fonctions et appartenir à plus d'une classe cellulaire. Par exemple:

- de nombreuses cellules sécrétant des hormones sont aussi des cellules de type épithélial, étroitement unies entre elles par des jonctions spécialisées pour constituer une glande;
- de nombreuses cellules immunologiques sont également des cellules sanguines;
- certaines cellules de soutien sont aussi contractiles.

Les grandes lignes des spécialisations structurales et fonctionnelles de chaque groupe cellulaire sont indiquées aux chapitres 3, 4 et 5 et étudiées plus en détail dans l'ensemble de l'ouvrage.

Groupes cellulaires	Cellules épithéliales	Cellules de soutien	Cellules contractiles	Cellules nerveuses	Cellules germinales	Cellules sanguines	Cellules immunologiques	Cellules sécrétant des hormones
Exemples	épithélium de l'intestin, des vaisseaux et de la peau	tissu fibreux de soutien, cartilage, os	muscle	cerveau	spermatozoïdes, et ovocytes	hématies et leucocytes circulants	tissus lymphoïdes (ganglions, rate)	thyroïde et surrénales
Fonctions	barrière, absorption, sécrétion	organiser et maintenir la structure du corps	mouvement	communications cellulaires directes	reproduction	transport d'oxygène, défense	défense	communications cellulaires indirectes
Caractères particuliers	étroitement unies par des jonctions cellulaires (voir chap. 3)	produisent les substances de la matrice extra-cellulaire et interagissent avec elle (voir chap. 4)	contraction due à des protéines fibrillaires (voir chap. 5)	libération des messagers chimiques à la surface d'autres cellules (voir chap. 6)	ne possèdent que la moitié des chromosomes homologues (voir chap. 16 et 17)	des protéines fixent l'oxygène, des protéines détruisent les bactéries (voir chap. 7)	reconnaissent et détruisent les substances étrangères (voir chap. 8)	sécrètent des messagers chimiques (voir chap. 14)

Fig. 1.2 Classification fonctionnelle des cellules.

Les tissus sont des arrangements fonctionnels de cellules.

Un tissu est un ensemble de cellules disposées selon une organisation spécifique. Parfois, les cellules sont toutes du même type formant des **tissus simples** (par exemple, les cellules du tissu adipeux). Cependant, la plupart des tissus apparemment distincts contiennent un mélange de cellules aux fonctions différentes et on les appelle **tissus composés** (Fig. 1.3). Par exemple, le "tissu nerveux" renferme des cellules nerveuses (neurones), des cellules de soutien (astrocytes), des cellules immunologiques (microglie) et des cellules épithéliales (épendyme).

Le concept de tissus simples et composés est utile dans les descriptions histologiques, mais par souci de brièveté le terme "tissu" est utilisé pour les deux types.

"Tissu conjonctif" est un terme qui sous-estime son rôle hautement spécialisé.

Le seul cas où il faut éviter le terme tissu est l'ancienne expression de "tissu conjonctif" utilisée pour décrire une grande variété tissulaire, contenant des cellules à l'intérieur d'une matrice extra-cellulaire dominante. Sa fonction théorique était de servir de trame à des types cellulaires hautement spécialisés.

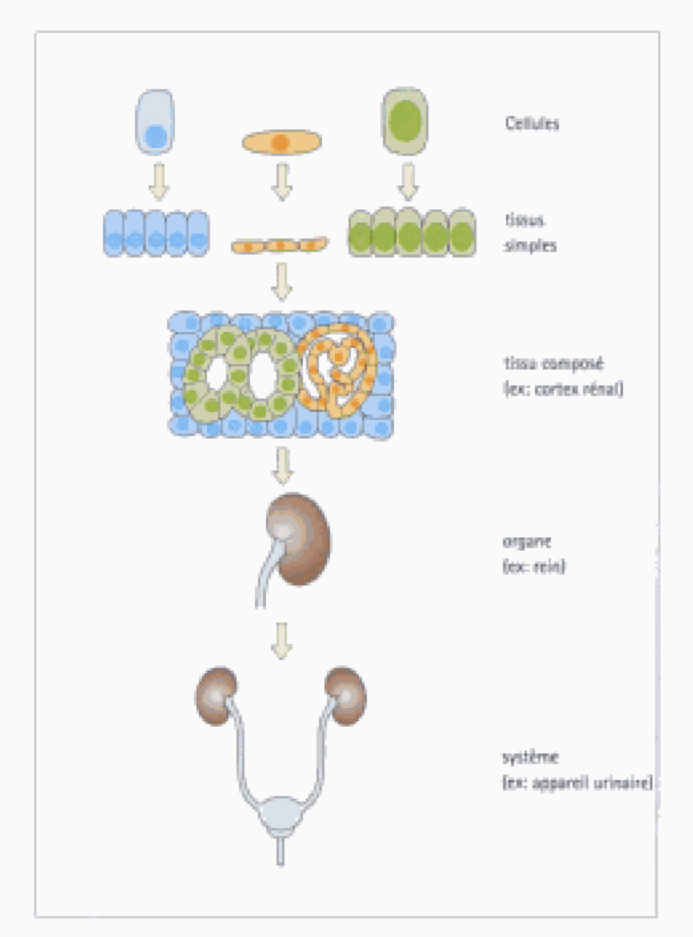


Fig. 1.3 Cellules, tissus, organes et systèmes.

Le premier groupe de "tissus conjonctifs" comprenait des combinaisons cellules/matrice telles que l'os, le cartilage, le tendon, le tissu fibreux, le tissu adipeux, la moelle osseuse et le sang. Il était aussi habituel de parler de "tissu conjonctif lâche" pour décrire le tissu constitué en partie de cellules de soutien produisant une matrice extra-cellulaire, mais contenant aussi des cellules appartenant au système immunitaire (par ex. des lymphocytes et des macrophages), des cellules nerveuses et des vaisseaux sanguins.

Dans cet ouvrage, le terme de "tissu conjonctif" a été évité car il sous-estime l'organisation structurale de tissus aussi hautement développés. On lui préfère le terme de "cellules de soutien" qui souligne l'importance des interactions entre la matrice extra-cellulaire et les cellules.

Les cellules de soutien et leurs spécialisations sont décrites au chapitre 4, tandis que l'os, les tendons et les ligaments le sont au chapitre 13.

Les tissus constituent des organes et des appareils ou systèmes.

Un organe, par exemple le coeur, le foie ou le rein, est un groupe anatomiquement distinct de tissus, habituellement de plusieurs types, qui remplissent des fonctions spécifiques.

Le terme appareil ou système peut être utilisé pour:

- décrire des cellules ayant des fonctions similaires mais disséminées dans plusieurs régions anatomiques;
- décrire un groupe d'organes qui ont des fonctions similaires ou reliées entre elles.

Les cellules spécialisées sécrétrices d'hormones distribuées dans l'intestin et le poumon (système endocrine diffus) ne constituent pas un organe car elles ne forment pas une entité anatomiquement distincte, alors que la langue, l'oesophage, l'estomac, l'intestin, le pancréas exocrine et le rectum sont des constituants de l'appareil digestif, et les reins, les calices et les bassinets, les uretères et la vessie font partie de l'appareil urinaire.

Les rapports entre cellules, tissus, organes et appareils ou systèmes sont illustrés à la Fig. 1.3.

L'HISTOLOGIE ET LES AUTRES DISCIPLINES

L'histologie s'aligne sur la biologie cellulaire.

Le moyen le plus simple d'étudier les cellules est la microscopie optique. Les tissus sont montés sur des lames de verre sous forme de préparations minces, imprégnés par les colorants appropriés, éclairés par la lampe et observés à travers des lentilles de verre. L'analyse de la structure fine des cellules en microscopie optique s'appelle la **cytologie**.

Il y a une limite au détail qui peut être observé au microscope optique et de petites structures intracellulaires peuvent être invisibles avec cette technique. Jusqu'à récemment, la seule technique permettant d'observer l'ultrastructure de cellules individuelles était la microscopie électronique qui, grâce à un haut pouvoir de résolution, permettait d'observer l'ultrastructure des

cellules. Ces techniques sont actuellement complétées par l'usage croissant des méthodes immunohistochimiques faisant appel à des anticorps dirigés contre certains constituants cellulaires pour mettre en évidence des détails intracellulaires en microscopie optique, non visibles par d'autres techniques.

De plus, il est maintenant possible de révéler des séquences spécifiques d'ADN et d'ARN par la technique d'hybridation in situ, obtenant ainsi une connaissance fondamentale des mécanismes moléculaires de la cellule.

Bien connaître l'ultrastructure et l'organisation moléculaire des cellules améliore énormément la compréhension des processus biochimiques et physiologiques. Cette superposition entre structure, physiologie, biochimie et génétique est englobée par le terme de **biologie cellulaire**.

L'histologie des systèmes est alignée sur l'anatomie.
L'étude de la disposition des différents tissus au niveau microscopique (histologie des systèmes) permet de connaître la structure et les fonctions des organes et des systèmes. Ce type d'étude est une extension de l'anatomie et s'appelle souvent, pour cette raison, anatomie microscopique. L'étude de l'histologie des systèmes est une composante importante de la biologie humaine et s'enseigne en même temps que l'anatomie dans la plupart des programmes.

L'histologie est essentielle à la compréhension de la pathologie.
La physiopathologie (compréhension des processus des maladies) représente presque la moitié des études des médecins praticiens, quelle que soit leur spécialisation et, depuis ses tout débuts, a toujours été intimement liée à l'étude de l'histologie des systèmes et à la micro-anatomie. Dans la plupart des programmes cependant, on enseigne la physiopathologie après l'histologie, de sorte qu'au moment où les étudiants étudient les maladies, ils ont oublié l'histologie normale.Cela est regrettable, car la plupart des processus morbides sont associés à des anomalies histologiques et, dans la pratique clinique, un diagnostic histologique constitue le pilier de la médecine moderne. Ceci est illustré dans le cadre ci-dessous.



L'HISTOLOGIE DANS LE DIAGNOSTIC DE LA MALADIE

Un étudiant de 20 ans est atteint d'insuffisance rénale dont la cause n'apparaît ni en clinique, ni dans les examens sanguins, ni sur les radiographies. Une biopsie permet d'établir le diagnostic par un examen histologique du fragment prélevé. Des méthodes de coloration spéciales mettent en évidence des anomalies structurales très fines (Fig. 1.4), tandis que la microscopie électronique apporte des informations utiles sur les anomalies ultrastructurales. Sur la base des anomalies ainsi révélées, le néphrologue peut instituer un traitement approprié. Le traitement clinique de ce malade implique la connaissance de la micro-anatomie du rein. L'évolution et les effets du traitement sont contrôlés par des biopsies répétées.

Une jeune fille de 15 ans présente une hypertrophie des ganglions cervicaux. Un chirurgien en prélève un pour examen histologique. La microscopie révèle que l'hypertrophie est causée par une forme de cancer. La classification des tumeurs est fondée sur l'histologie et l'évaluation histologique précise des tumeurs constitue la pierre angulaire du traitement moderne des cancers. Le traitement dépend ici du type histologique de la tumeur (provient-elle du muscle, de cellules lymphoïdes ou de cellules endocrines ?). La réponse est donnée par les compte-rendus histologiques qui, en décrivant la morphologie cellulaire et la différenciation, précisent le type exact de la tumeur.

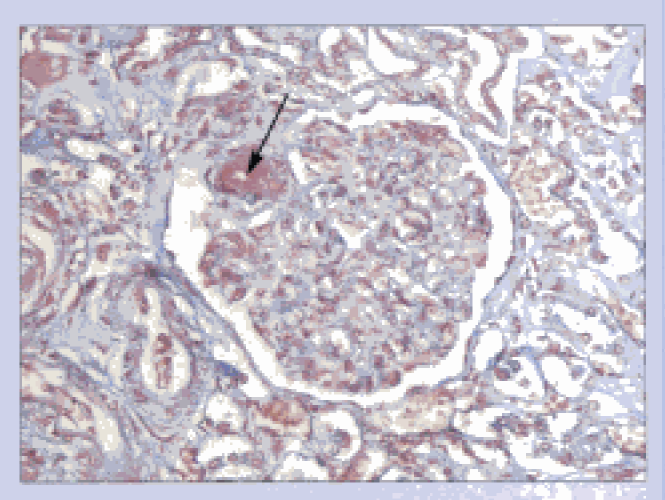


Fig 1.4 Rein (coupe en paraffine, coloration MSB).
Coupe de rein chez un malade atteint d'insuffisance rénale. La coloration spéciale montre la nature et la localisation de l'anomalie principale: destruction de l'artériole afférente du glomérule par un processus.

TECHNIQUES UTILISÉES EN HISTOLOGIE ET EN BIOLOGIE CELLULAIRE

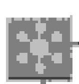
La microscopie optique, qui utilise des coupes incluses en paraffine, est la principale technique employée en histologie.

La microscopie optique utilise des coupes minces de tissu pour étudier la morphologie cellulaire. La définition des structures en microscopie optique est de l'ordre de 0,2 microns, mais en pratique, sur les coupes en paraffine, elle est rarement inférieure à 0,6 microns.Les coupes sont obtenues de la façon suivante:

- on plonge le tissu dans une solution qui le conserve (fixateur) en fixant les protéines ou en les précipitant pour éviter leur dégradation;
- le tissu est ensuite inclus dans un milieu dur pour y pratiquer des coupes minces;
- on pratique ensuite des coupes du tissu (ordinairement de 5 à 8 microns d'épaisseur) à l'aide d'un microtome.

Une fois les plans de coupe réalisés, ils sont déposés sur une lame de verre et la paraffine est dissoute par un solvant organique avant un temps de réhydratation par des solutions alcooliques de plus en plus diluées. Quand la réhydratation est achevée, les coupes sont colorées par diverses techniques dont les principales sont décrites ci-après. En pratique courante, il faut en général 24 heures pour obtenir une lame histologique lisible.

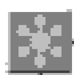
Parfois il est nécessaire d'observer le tissu à l'état frais, sans qu'il ne soit altéré par la fixation. Dans ce cas le tissu est durci par le froid, ce qui permet la préparation d'une coupe congelée.



Inclusion en paraffine

L'inclusion en paraffine est la méthode standard de préparation de coupes minces de matériel biologique pour pouvoir les observer au microscope optique. Elle est peu onéreuse, relativement simple et se prête à une certaine automatisation.

L'échantillon tissulaire est fixé, généralement dans une solution d'eau et de formol, puis progressivement déshydraté par passages successifs dans des solutions alcooliques de plus en plus concentrées (par ex. 60% 70% 90% 100%), jusqu'à ce que toute l'eau (des tissus et du milieu de fixation) ait été soustraite et que l'échantillon soit totalement imprégné d'alcool absolu. L'alcool est ensuite remplacé par un solvant organique dans lequel peuvent se dissoudre à la fois l'alcool et la paraffine (la paraffine n'est pas soluble dans l'alcool). L'échantillon est alors immergé dans de la paraffine chauffée à une température dépassant juste son point de fusion, puisque celle-ci est solide à température ambiante. Une fois l'échantillon bien imprégné, on le laisse refroidir dans un moule rempli de paraffine qui se solidifie. Celle-ci sert de support à l'échantillon et permet de réaliser des coupes de 2 à 7 microns, sans déformer la structure ni l'architecture cellulaire.



Coupes de tissus congelés

L'inclusion de tissu en paraffine ou dans certains autres milieux (voir page 7) peut en détruire certains composants, en particulier des enzymes et quelques sites antigéniques. Si le milieu de soutien est la glace, ces composants sont mieux préservés et peuvent être observés par des techniques particulières. Le tissu frais (non fixé) est rapidement congelé par immersion directe dans de l'azote liquide par exemple (-150 à -170°C), ce qui le solidifie par congélation de l'eau qu'il contient.

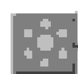
Des coupes (5 à 10 microns) sont ensuite réalisées en utilisant un microtome particulier (comme le cryostat) placé dans une chambre froide, et colorées sans immersion dans l'alcool ni dans un solvant organique.

Il existe une utilisation particulière des coupes congelées en histopathologie, lorsque le diagnostic d'une tumeur suspecte doit être fait en urgence, pendant que le patient est encore sur la table d'opération. Entre des mains expérimentées, il est possible de préparer et d'examiner au microscope une coupe de tissu humain congelée et colorée, dans les cinq minutes suivant son prélèvement. Un diagnostic histologique rapide et précis est alors possible (examen histologique extemporané), alors même que le malade est encore au bloc opératoire, ce qui permet de guider le geste chirurgical.

La fixation tissulaire est utilisée pour observer la structure fine des cellules.

Les cellules sont naturellement incolores; de ce fait, les coupes doivent être colorées pour être visibles en microscopie optique. On distingue les colorations standard et les colorations spéciales.

Les colorations standard utilisent les mêmes colorants que l'industrie textile, les colorations spéciales, appelées histochimie, sont utilisées pour mettre en évidence des constituants enzymatiques ou chimiques intracellulaires particuliers.



Coloration à l'hématoxyline-éosine (H.E.)

L'utilisation des deux colorants sur la même préparation, l'hématoxyline (violet/noir) et l'éosine (rouge), est la méthode de coloration des tissus biologiques la plus courante; elle est simple, fiable, peu onéreuse et riche d'enseignements. Les noyaux cellulaires sont colorés en violet/noir (selon l'épaisseur de la coupe et la formule de l'hématoxyline utilisée) et la plupart des composants cytoplasmiques sont colorés en rose/rouge. La plupart des illustrations de ce livre sont colorées par l'hématoxyline-éosine, en particulier celles des parties "Histologie pratique".

Coloration de Van Gieson

La méthode de Van Gieson simple colore le collagène en rouge rosé et le muscle en jaune (voir Fig. 10.20); elle est souvent utilisée en association avec une coloration pour les fibres élastiques. La méthode de Van Gieson pour le tissu élastique est utile pour mettre en évidence les fibres des tissus de soutien, en particulier les fibres élastiques qui se colorent en brun-noir et les fibres de collagène qui se colorent en rouge rosé. Le muscle, lui, se colore en jaune (voir Fig. 10.20).

Colorations trichromes

Ces méthodes utilisent trois colorants qui teintent de différentes couleurs les différents composants tissulaires. Assez nombreuses, elles permettent de mettre en évidence l'architecture cellulaire, de souligner les fibres de soutien ou de distinguer ces dernières des cellules musculaires. Une coloration trichrome permet en particulier de distinguer les composants cellulaires ostéoïdes et minéralisés du tissu osseux non décalcifié, inclus en résine acrylique (voir 13.15a et 13.17b).

Colorations argentiques

Dans certaines conditions, quelques composants biologiques intra et extra-cellulaires réduisent le nitrate d'argent avec formation de dépôts noirs d'argent métallique au site de la réaction de réduction. En modifiant la solution utilisée, on peut mettre en évidence de nombreuses structures, y compris les fibres de réticuline (voir Fig. 4.5).

Réaction à l'acide périodique (PAS)

Cette méthode est très utilisée, en particulier pour mettre en évidence de nombreux hydrates de carbone, seuls (glycogène, par exemple) ou liés à d'autres molécules (glycoprotéines, par exemple) qui sont colorés en magenta. Elle permet donc de souligner les membranes basales (voir Fig. 4.11a) et quelques mucines neutres sécrétées par les cellules épithéliales sécrétoires. Les cellules muqueuses de l'estomac sont très réactives au PAS.

Coloration au bleu Alcian

Cette méthode est surtout utilisée pour mettre en évidence les mucines acides sécrétées par quelques cellules épithéliales (voir Fig. 11.44b). Elle peut être combinée à une réaction au PAS pour distinguer les mucines épithéliales acides et neutres sur la même préparation. En faisant varier le pH ou d'autres caractères de la solution de coloration, cette méthode peut mettre en évidence les glycosaminoglycanes de la matrice extracellulaire (voir Fig. 4.13d) des tissus de soutien.

Coloration de May-Grünwald-Giemsa

Cette coloration est pratiquement réservée à l'examen de frottis sanguins ou médullaires. La plupart des illustrations du chapitre 7 montrent des globules rouges et blancs colorés par cette technique.

Colorations pour la myéline

Plusieurs colorations permettent de mettre en évidence la myéline, comme celle utilisant la cyanine dans les coupes en paraffine (voir Fig. 6.24b). D'autres méthodes utilisent un milieu particulier d'hématoxyline ou le tétroxyde d'osmium.

La microscopie optique de haute résolution peut être utilisée avec des tissus inclus dans une résine.
Après inclusion en paraffine, la définition des structures tissulaires au microscope optique est rarement inférieure à 0,6 microns, puisqu'elle est limitée par l'épaisseur de la coupe, elle-même rarement inférieure à 3 microns.

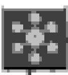
Une bien meilleure définition peut être obtenue en utilisant des coupes plus fines de 0,5 à 2 microns, mais cela est impossible avec la paraffine, milieu d'inclusion utilisé en routine, et les microtomes habituels.

L'utilisation de résines acryliques et époxy permet l'obtention de coupes tissulaires plus fines. Aussi l'inclusion en résine est-elle de plus en plus utilisée en histologie et plusieurs exemples de ce livre le montreront.

La microscopie électronique à transmission permet l'observation de structures infra-cellulaires.
L'utilisation d'un faisceau d'électrons à la place de la lumière permet d'obtenir un pouvoir de résolution de structures d'1 nanomètre sur des tissus convenablement préparés.

La préparation des tissus pour la microscopie électronique exige une fixation spéciale de très petits fragments (moins de 2 mm) de tissus, le fixateur le plus courant contenant de la glutaraldéhyde. Le tétroxyde d'osmium est aussi utilisé en raison de sa capacité à stabiliser les constituants lipidiques et à les rendre denses aux électrons.

De plus, parce que les échantillons sont soumis dans le vide à un faisceau d'électrons, on doit les inclure dans une substance résistante, la plus utilisée étant une résine époxy.



Inclusion en résine acrylique

Certaines résines acryliques permettent, comme la paraffine, de réaliser des inclusions tissulaires. Une fois solidifiées, ces résines sont plus dures que la paraffine et offrent un milieu de soutien plus résistant. Elles ont, en microscopie optique, deux avantages principaux par rapport à la paraffine:

- si on utilise des microtomes particuliers, on peut obtenir des coupes beaucoup plus fines (1 à 2 microns), d'où une meilleure résolution et l'observation possible de détails plus fins;
- elles provoquent un très petit rétrécissement du tissu et permettent d'obtenir des coupes de bonne qualité pour des tissus très durs, d'où leur utilisation pour l'examen histologique de l'os minéralisé (voir Fig. 13.15a et 13.17b).

Inclusion en résine époxy

Les résines époxy sont les milieux d'inclusion les plus durs pour les tissus biologiques. Avec des microtomes particuliers, on peut obtenir des coupes de 0,5 à 1 micron d'épaisseur, autorisant une résolution extrême en microscopie optique, et des coupes ultrafines pour la microscopie électronique à transmission. Dans ce livre, les images en microscopie électronique à transmission ont été obtenues à partir de coupes ultrafines en résine époxy.

Ces résines résistent aux effets destructeurs du faisceau d'électrons dans le microscope électronique et continuent à maintenir les tissus à observer dans des conditions où d'autres milieux d'inclusion seraient volatilisés.

La plupart des colorants utilisés pour les inclusions en paraffine et en résine acrylique ne pénètrent pas dans la résine époxy. En revanche, par chance, le bleu de toluidine fait exception et colore différents composants biologiques en différentes nuances de bleu. Pour obtenir les détails les plus fins en microscopie optique, il faut recourir à des coupes de 0,5 à 1 micron incluses en résine époxy et colorées au bleu de toluidine (voir Fig. 15.6b et 15.6c).

Coloration au bleu de toluidine

Le bleu de toluidine est utilisé pour mettre en évidence, en microscopie optique, les cellules et les fibres dans des coupes très fines en résine époxy. Le bleu de toluidine est l'un des rares colorants à pouvoir pénétrer la résine époxy très dense et colorer la coupe. On peut alors observer des détails cellulaires extrêmement fins, les différents composants cellulaires et les fibres étant colorés dans des nuances de bleu dont l'intensité reflète leur densité en microscopie électronique; ainsi, l'image obtenue ressemble beaucoup à une image de bas pouvoir électronique mais est bleue et non pas noire.

Les coupes pour la microscopie électronique doivent être très minces pour permettre une bonne résolution et empêcher la diffusion des électrons. Ce sont des coupes ultra-fines, habituellement de 0,1 micron d'épaisseur. On les contraste par immersion dans des solutions contenant un métal lourd (uranium ou plomb).

La microscopie électronique permet l'étude de la morphologie infra-cellulaire. On l'utilise largement comme méthode de routine pour les études morphologiques.

La microscopie électronique à balayage permet l'observation des structures infra-cellulaires dans les trois dimensions.

La microscopie électronique à balayage utilise des fragments de tissu et non des coupes, et permet une vue tridimensionnelle de la surface des cellules et des tissus (Fig. 1.5).

Un petit fragment de tissu fixé est déshydraté puis recouvert d'une pellicule d'or. Un faisceau d'électrons balaie l'échantillon et les électrons réfléchis en surface sont utilisés pour en reconstruire une image en trois dimensions (voir Fig. 7.2b, 7.14b, 11.11, 11.12 et 11.39d). Si des tissus vivants sont congelés puis cassés, les lignes de fractures suivent préférentiellement les membranes cellulaires, dans des plans séparés; ces plans peuvent être ensuite examinés en utilisant le microscope à balayage. Cette technique, ou cryofracture, fournit des informations sur les caractères de la surface des membranes cellulaires.

L'histochimie permet la détection de groupes chimiques spécifiques dans les tissus.

Certains colorants ont une affinité pour des groupes chimiques spécifiques à l'intérieur des molécules et on les utilise pour localiser certaines substances sur les préparations histologiques.

Les polysaccharides, comme le glycogène, peuvent être décelés par une méthode de coloration utilisant l'acide périodique Schiff (PAS). Les coupes sont traitées par l'acide périodique pour oxyder les résidus glucose du glycogène en aldéhydes. Les coupes sont ensuite plongées dans le réactif de Schiff (solution de fuscine décolorée) qui réagit avec les aldéhydes pour produire de la fuscine violette (voir Fig. 4.11).

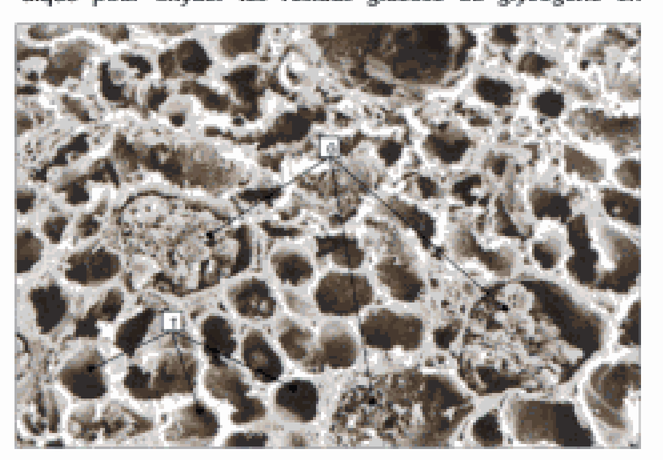


Fig. 1.5 Rein (microscopie électronique à balayage).
Cette micro-photographie électronique à balayage montre les composants de la corticale du rein, principalement les glomérules (G) et les tubules (T). A un plus fort grossissement, les détails de surface apparaissent (voir Fig. 15.11).

Les lipides peuvent être mis en évidence par des colorants lipo-solubles. Comme les lipides sont dissous au cours de l'inclusion dans la paraffine, on ne peut les déceler que si les coupes obtenues après congélation dans un cryostat sont plongées dans des colorants liposolubles comme le noir Soudan ou le rouge Soudan.

Les méthodes histochimiques enzymatiques permettent de localiser les sites actifs de certaines enzymes.

Pour étudier la distribution tissulaire d'enzymes spécifiques, des coupes de tissus frais préparées au cryostat sont incubées dans un milieu contenant le substrat spécifique de l'enzyme ou du groupe d'enzymes que l'on veut mettre en évidence, et des cofacteurs ou inhibiteurs.L'enzyme tissulaire réagit avec le substrat pour former un produit de réaction primaire insoluble. Celui-ci est alors visualisé par réaction avec un agent colorant qui peut être ajouté soit au milieu d'incubation lui-même, soit au cours d'une deuxième étape. Cette technique peut être utilisée pour montrer la localisation d'un grand nombre d'enzymes dont les phosphatases acide et alcaline, les déshydrogénases et les ATPases. On l'utilise au cours d'examens de routine pour dépister des anomalies de certains tissus pathologiques, en particulier dans le muscle (voir Fig. 13.4).

La plupart des systèmes biologiques enzymatiques sont fragiles et peuvent être altérés lors de la préparation des coupes. Les méthodes histochimiques enzymatiques sont ainsi surtout réalisées sur des coupes de tissus congelés.

L'autoradiographie est une technique très efficace pour étudier les fonctions cellulaires.

Si on fournit aux tissus des métabolites radioactifs, les cellules qui absorbent ces métabolites peuvent être mises en évidence en mettant en contact les coupes avec une émulsion photographique. La radioactivité fera apparaître dans cette émulsion des dépôts d'argent.

Si on incorpore de la thymidine marquée (un composant de l'ADN), l'autoradiographie mettra en évidence les cellules en division active.

L'immunocytochimie fait appel à des anticorps dirigés contre certaines molécules spécifiques pour déceler leur présence dans les coupes tissulaires.

L'immunocytochimie est l'une des innovations les plus importantes en histologie. Les anticorps polyclonaux dirigés contre une substance sont obtenus en inoculant à un animal (le plus souvent lapin ou mouton) une protéine purifiée, puis en recueillant le sérum à partir duquel on peut extraire l'anticorps spécifique. On peut également produire des anticorps monoclonaux en inoculant l'antigène à une souris et en fusionnant les cellules productrices d'anticorps avec des cellules d'un myélome immortalisé de souris, afin de produire de façon continue des anticorps en culture de tissus.

2. La cellule

INTRODUCTION

Toutes les cellules vivantes possèdent des caractéristiques communes. Elles sont composées de petits éléments, appelés structures subcellulaires, responsables de leurs activités fonctionnelles.

Un composant fondamental de la cellule est la membrane qui la délimite. Cette membrane spécialisée entoure également de petits éléments intracellulaires appelés organites. La substance fluide intracellulaire ou cytosol contient de nombreuses enzymes essentielles et des métabolites. Le matériel génétique, sous forme de chromosomes, est situé dans le noyau, et l'énergie nécessaire à l'activité cellulaire est fournie en grande partie par les mitochondries. Le renouvellement des éléments intracellulaires est permanent et s'effectue dans le réticulum endoplasmique (RE) et l'appareil de Golgi. D'autre part, les cellules absorbent des substances extérieures et les dégradent grâce à un système de petits organites appelés lysosomes contenant des enzymes de digestion. La forme de la cellule et les mouvements intracellulaires sont dus à un réseau protéique interne appelé cytosquelette.

Le cycle cellulaire coordonnant division et multiplication de la cellule s'effectue par duplication du matériel génétique (mitose) et des éléments internes (cytokinèse).

Ce chapitre décrit les grands groupes cellulaires et les relations fonctionnelles qui existent entre eux.

Toutes les cellules ont une structure de base commune.

Les cellules ont de nombreux caractères en commun, indépendants de toute fonction spécialisée (Fig. 2.1).

- Une membrane externe, la membrane plasmique, entoure chaque cellule et sépare son contenu de son environnement et des autres cellules.

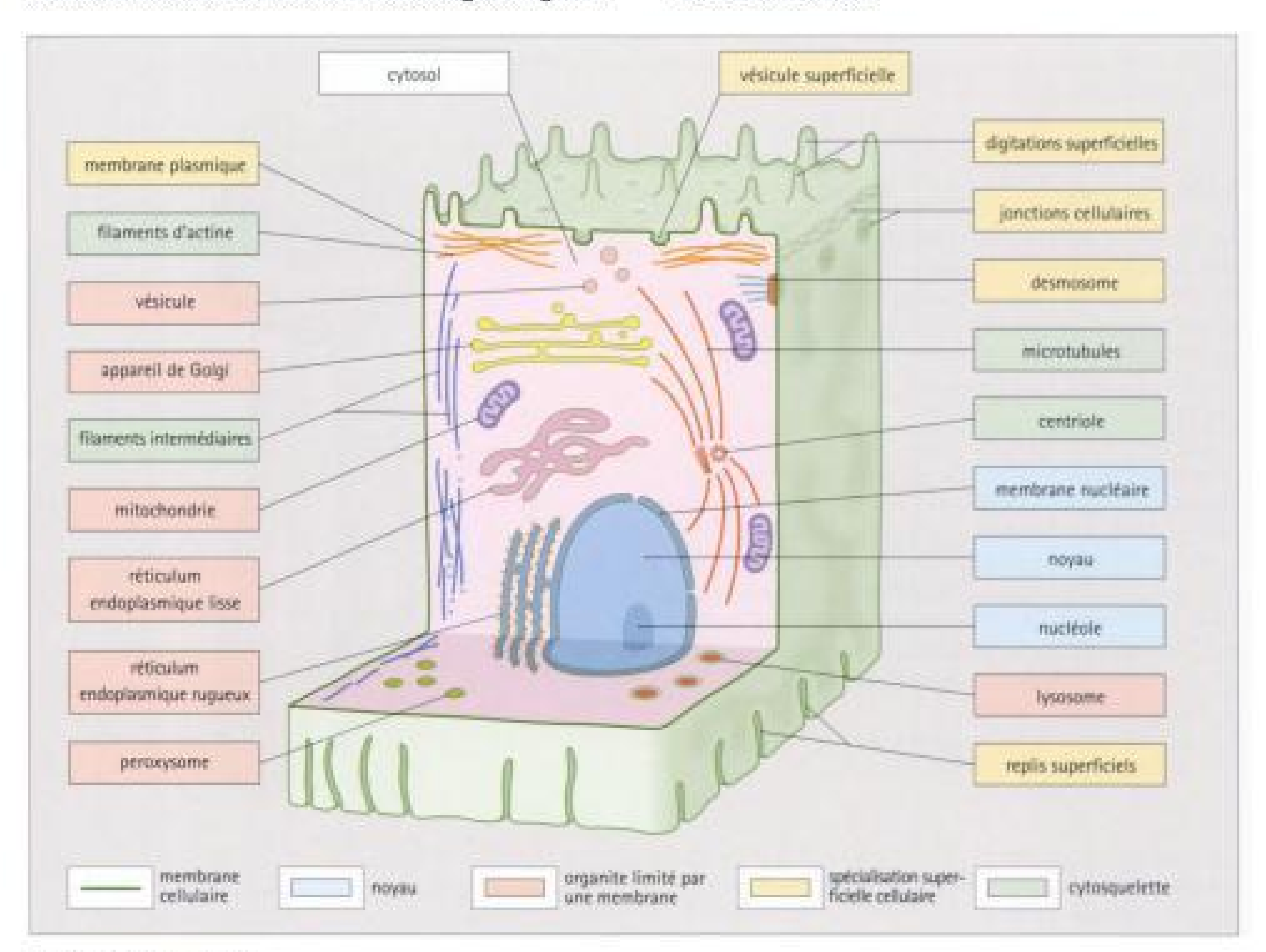


Fig. 2.1 Structure cellulaire.
Schéma représentant les principaux constituants de la cellule et leur distribution.

- Le cytoplasme des cellules est composé d'une solution de protéines, d'électrolytes, de glucides, etc..., et contient des organites, zones fonctionnelles spécialisées, entourées par un système de membranes internes.
- La forme et la fluidité des cellules est déterminée en partie par la disposition de protéines filamenteuses internes (filaments intermédiaires, actine et microtubules), semblables à un échafaudage et constituant le cytosquelette.

A l'intérieur de la cellule, des membranes individualisent plusieurs compartiments ayant chacun une fonction spécialisée.

Les principaux organites limités par une membrane sont :

- le noyau qui contient l'ADN cellulaire ;
- les mitochondries qui fournissent l'énergie ;
- le réticulum endoplasmique (RE) impliqué dans la biosynthèse des protéines et de certains lipides ;
- l'appareil de Golgi qui participe au tri des différentes glycoprotéines destinées à la cellule ou aux sécrétions ;
- des vésicules qui agissent comme un emballage temporaire pour les substances transportées dans la cellule ;
- les lysosomes qui contiennent des hydrolases pour digérer les macromolécules à l'intérieur de la cellule ;
- les peroxysomes qui renferment des enzymes participant au métabolisme des acides gras.

MEMBRANES CELLULAIRES

La structure de base de la membrane cellulaire est une double couche lipidique.

La membrane externe entourant chaque cellule (membrane plasmique) et les membranes délimitant les organites intracellulaires ont une structure de base commune : double couche de lipides contenant des protéines spécialisées et des glucides de surface.

Les constituants fondamentaux de la structure membranaire sont les lipides. Chaque type de molécule lipidique membranaire possède une extrémité hydrophile et une extrémité hydrophobe (Fig. 2.2), étant ainsi amphipathique.

Ces lipides forment spontanément une bicouche dans l'eau, leurs extrémités hydrophobes constituant une couche interne entre les groupes hydrophiles orientés vers l'extérieur. Cette structure fondamentale de la membrane plasmique, dans laquelle sont insérées les protéines membranaires (Fig. 2.3), lui confère des propriétés importantes.

- La membrane est fluide, permettant une diffusion latérale des protéines membranaires et facilitant la mobilité de la cellule.
- La composition polaire des lipides permet une perméabilité différentielle pour diverses substances, étant très perméable à l'eau, à l'oxygène et aux petite molécules hydrophobes comme l'éthanol, mais virtuellement imperméable aux ions chargés tels que Na^+ et K^+.
- Les ruptures et déchirures de la membrane sont spontanément réparées puisque la nature polaire des lipides élimine les bords libres où des groupes hydrophobes pourraient venir au contact de l'environnement aqueux.
- Les protéines membranaires sont disposées en vue d'un rôle fonctionnel dans des processus tels que le transport, l'activité enzymatique, l'adhérence cellulaire et les communications de la cellule.

Il existe trois principaux types de lipides membranaires : phospholipides, cholestérol et glycolipides.

Les lipides constituent 50 % de la masse des membranes cellulaires.

Les PHOSPHOLIPIDES représentent environ 50 % des lipides et ont tendance à entourer les protéines membranaires, fixant souvent spécifiquement des protéines dotées de fonctions enzymatiques ou de transport. Il y a quatre phospholipides principaux dans la membrane cellulaire :

- phosphatidylcholine
- sphingomyéline
- phosphatidylsérine
- phosphatidyléthanolamine.

La composition des couches lipidiques interne et externe n'est pas identique. Par exemple, la présence ou une concentration plus élevée de phospholipides spécifiques dans la couche inter-

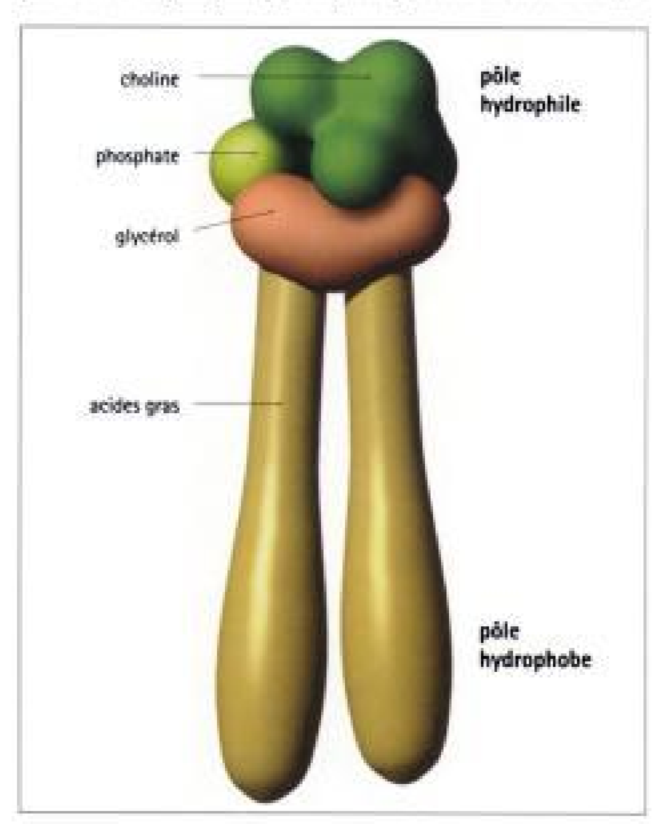


Fig. 2.2 Molécule de phospholipide membranaire.
Molécule de phopholipide membranaire, constituant principal des membranes cellulaires, qui détermine leurs propriétés fondamentales en général.

ne peut être nécessaire pour permettre l'association à certaines protéines.

Le CHOLESTÉROL, dans la membrane cellulaire, limite les mouvements des phospholipides adjacents et rend la membrane moins fluide mais mécaniquement plus stable.

Les GLYCOLIPIDES ne se trouvent que sur la face externe des membranes cellulaires, leurs sucres associés étant exposés à l'environnement extracellulaire. Leur rôle fonctionnel n'est pas clair, mais ils pourraient être impliqués dans les communications intercellulaires.

Un des glycolipides membranaires les plus importants est le galactocérébroside, composant majeur de la myéline, couche lipidique isolante entourant les nerfs (voir Chapitre 6). Les gangliosides constituent un autre groupe important de glycolipides et représentent jusqu'à 10 % des lipides des membranes de la cellule nerveuse.

Les protéines membranaires effectuent la plupart des fonctions spécialisées des membranes cellulaires.

La nature des protéines membranaires varie selon le type cellulaire. Les protéines membranaires :

- fixent les filaments du cytosquelette sur la membrane ;
- fixent la cellule à la matrice extracellulaire (par exemple, molécule d'adhérence cellulaire) ;
- transportent des molécules dans ou hors de la cellule (par exemple, protéines porteuses, protéines des pompes et des canaux ioniques) ;
- agissent comme récepteurs pour des signaux chimiques entre les cellules (par exemple, récepteurs d'hormones) ;
- possèdent une activité enzymatique spécifique.

Les protéines des membranes peuvent se déplacer à la surface de la cellule.

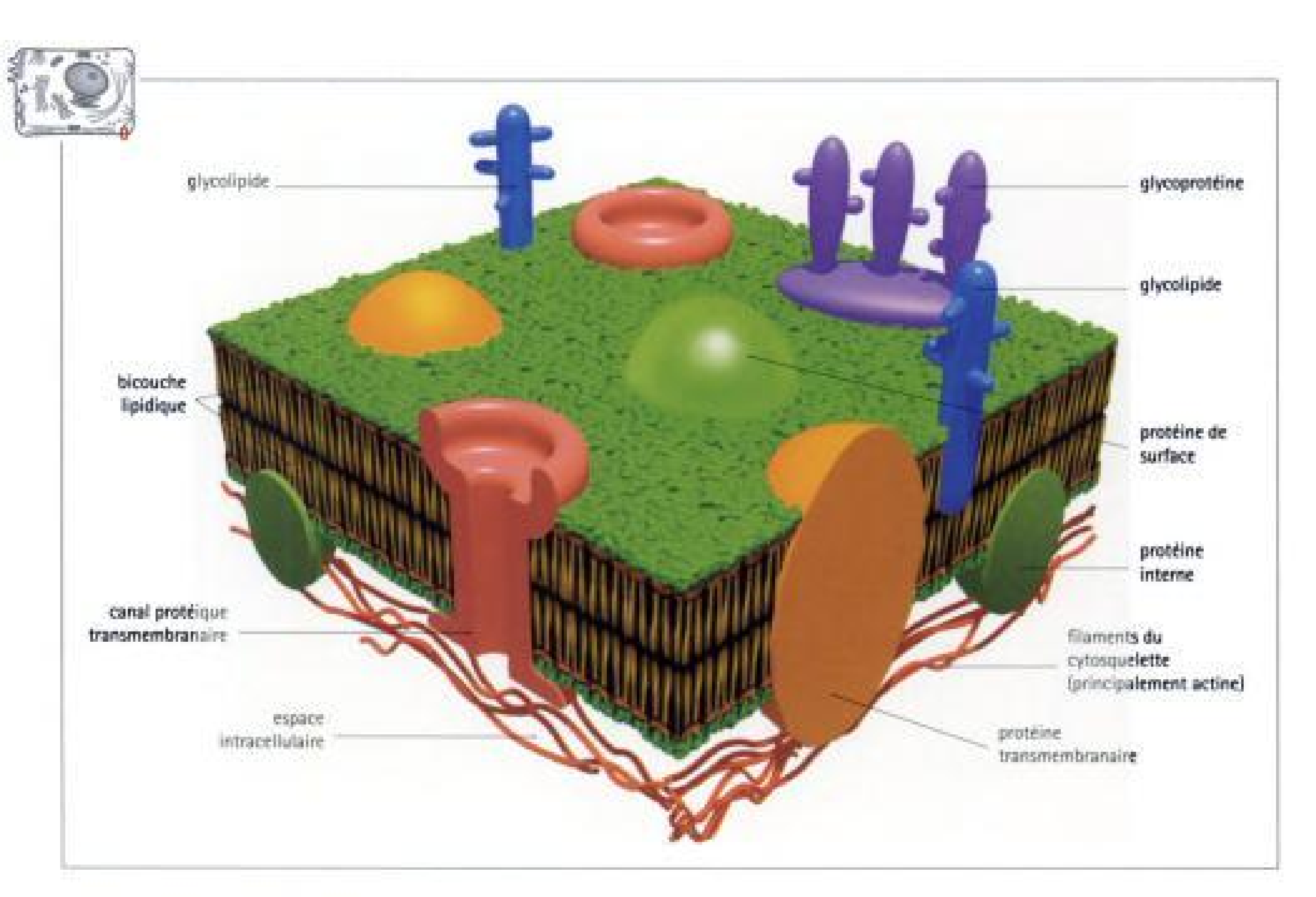


Fig. 2.3 Structure de la membrane cellulaire.
La membrane cellulaire est composée d'une bicouche de lipides, les groupes hydrophobes des phospholipides étant orientés en dedans et les groupes hydrophiles en dehors.
Les protéines " flottent " dans cette structure fluide et des groupes de glucides liés aux glycolipides et aux glycoprotéines font saillie en surface.

Les glucides membranaires sont surtout disposés sur la face de la membrane qui n'est pas en contact avec le cytoplasme.

Les membranes contiennent des résidus glucidiques, surtout confinés à la surface opposée au cytosol, devenant très importants sur la face luminale des systèmes membranaires intracellulaires, ainsi que sur la surface cellulaire, où ils constituent le **glycocalix**.

On peut mettre en évidence les glucides membranaires en les colorant aux lectines qui sont des protéines extraites de plantes, et qui peuvent se lier à des groupes spécifiques de glucides.

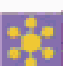
ENDOCYTOSE ET EXOCYTOSE

Le transport de matériel à l'intérieur ou à l'extérieur d'une cellule s'effectue par les processus d'endocytose et d'exocytose.

Les substances peuvent diffuser à travers les membranes cellulaires ou être transportées par des systèmes protéiques membranaires spécialisés ou des canaux (par exemple, les ions). D'autres substances provenant des espaces extracellulaires, aussi bien que de la surface membranaire, peuvent être incorporées dans la cellule par une invagination de la surface cellulaire, au cours d'un processus appelé **endocytose** (Fig. 2.4). La membrane plasmique invaginée fusionne pour constituer une **vésicule d'endocytose** ou **endosome**, qui est un organite clos, sphérique, entouré d'une membrane. La membrane, ainsi que toute substance incorporée dans cette vésicule, peut alors être métabolisée à l'intérieur de la cellule.

On parle de **pinocytose** ou de **potocytose** lorsque les cellules absorbent des liquides et forment des endosomes d'environ 50 nm de diamètre, tandis que le terme de **phagocytose** est réservé aux cellules ingérant des particules volumineuses et formant des endosomes d'une taille supérieure à 250 nm de diamètre.

L'**exocytose** est le contraire de l'endocytose et désigne la fusion d'une vésicule limitée par une membrane avec la membrane plasmique afin de déverser son contenu dans l'espace extracellulaire (Fig. 2.4). Ce mécanisme permet l'excrétion dans le milieu extérieur de substances fabriquées par la cellule. La fusion des vésicules avec la membrane plasmique permet aussi à une nouvelle membrane d'être incorporée à la surface cellulaire.



Il existe deux mécanismes de sécrétion : dans certaines cellules, la sécrétion s'effectue par fusion constante de vésicules avec la membrane superficielle (mécanisme de sécrétion constitutive). Dans d'autres cellules, la fusion des vésicules avec la membrane doit être déclenchée par un signal adressé à la cellule (mécanisme de sécrétion régulée).

Plusieurs protéines sont impliquées dans le processus de fusion membranaire. La NSF (protéine de fusion dérivée du N-éthylmaléimide) est une protéine hydrosoluble qui interagit avec des protéines appelées SNAPs (protéines d'attachement à la NSF) pour former un complexe de fusion actif.

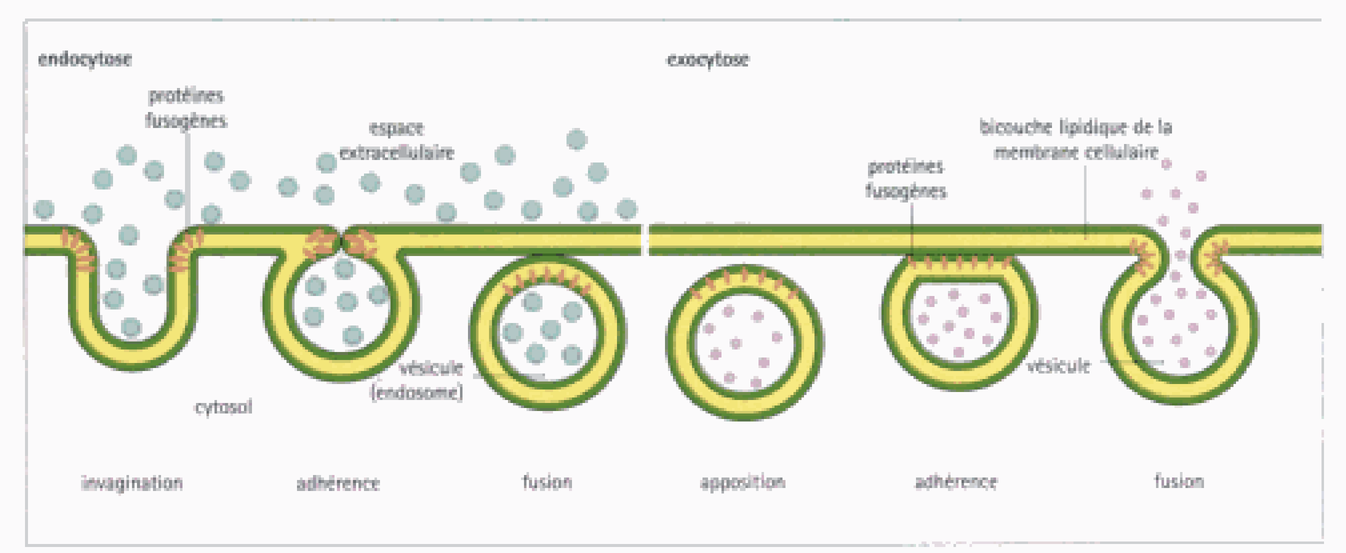


Fig. 2.4 Endocytose et exocytose.
On pense généralement que des protéines particulières, appelées " fusogènes ", interviennent dans le processus d'intériorisation des membranes au cours de l'endocytose et de l'exocytose.

Les deux types de vésicules impliquées dans le transport de substances à l'intérieur de la cellule proviennent d'invaginations de la surface membranaire appelées « puits recouverts » ou « mantelés » et « cavéoles ».

De petites invaginations de la membrane se forment constamment à la surface de la plupart des cellules, intériorisant des substances extracellulaires qui sont ensuite métabolisées par la cellule, la membrane de la vésicule retournant ensuite à la surface de la cellule. Il y a ainsi un échange incessant de membranes entre la surface cellulaire et l'intérieur de la cellule (trafic membranaire). Ces vésicules proviennent de zones spécialisées de la membrane cellulaire, appelées **puits recouverts ou « mantelés »** et **cavéoles**.

Les **puits mantelés** sont des invaginations renforcées par des protéines spéciales associées à la membrane et sont utilisés pour transporter du matériel dans la cellule pour un emploi ultérieur (Fig. 2.5). Dans de nombreux cas, il existe des récepteurs protéiques spécifiques dans la membrane cellulaire qui se lient à des substances spécifiques extracellulaires et les font pénétrer à l'intérieur de la cellule selon le mécanisme d'**endocytose avec récepteurs**. Des vésicules mantelées peuvent aussi naître des autres systèmes membranaires intracellulaires.

Les **cavéoles** sont des invaginations renforcées par une protéine appelée cavéoline. Elles ont trois rôles importants :

- elles sont utilisées pour transporter des substances de l'espace extracellulaire situé d'un côté vers l'espace extracellulaire opposé, selon un processus appelé **transcytose** qui existe notamment dans les cellules aplaties bordant les vaisseaux sanguins (cellules endothéliales) ;
- on peut trouver à leur surface des récepteurs protéiques pouvant se lier à des molécules extracellulaires. Elles concentrent ainsi des substances extracellulaires et les transportent dans la cellule selon un processus appelé **potocytose** ;



La clathrine est une protéine constituant le manteau des vésicules. Elle s'organise en un réseau hexagonal autour de la vésicule, responsable de l'aspect duveteux en microscopie électronique. La structure protéique de la clathrine est détruite par des enzymes spécifiques lors de la disparition de la vésicule.

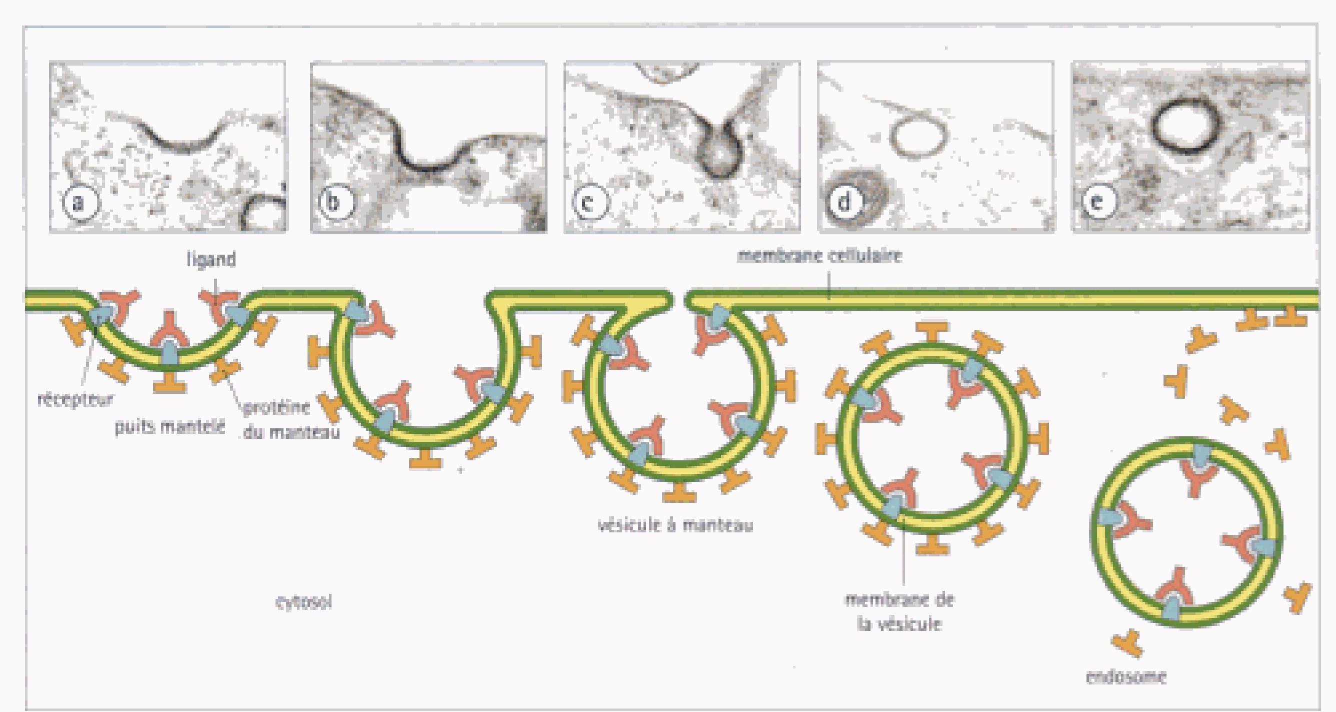


Fig. 2.5 Ultrastructure et schéma de la formation des puits mantelés.
(a) Un puits mantelé est renforcé par un revêtement de molécules protéiques et porte des récepteurs de surface qui se lient à des ligands extracellulaires spécifiques. Dans la plupart des cas, la protéine du manteau (visible au microscope électronique sous forme d'un épaississement membranaire flou) est de la clathrine, constituant un réseau hexagonal autour de la membrane de la dépression.
(b) (c) (d) L'assemblage du réseau de protéine du manteau provoque une invagination progressive de la dépression pour former une vésicule à manteau.
(e) Une fois intériorisée, la protéine du manteau se détache et retourne à la surface cellulaire pour former de nouveaux puits mantelés.
Cette forme de transport dans la cellule est appelée endocytose avec récepteurs. Elle caractérise l'intériorisation du fer, des lipoprotéines de faible densité et de quelques facteurs de croissance.

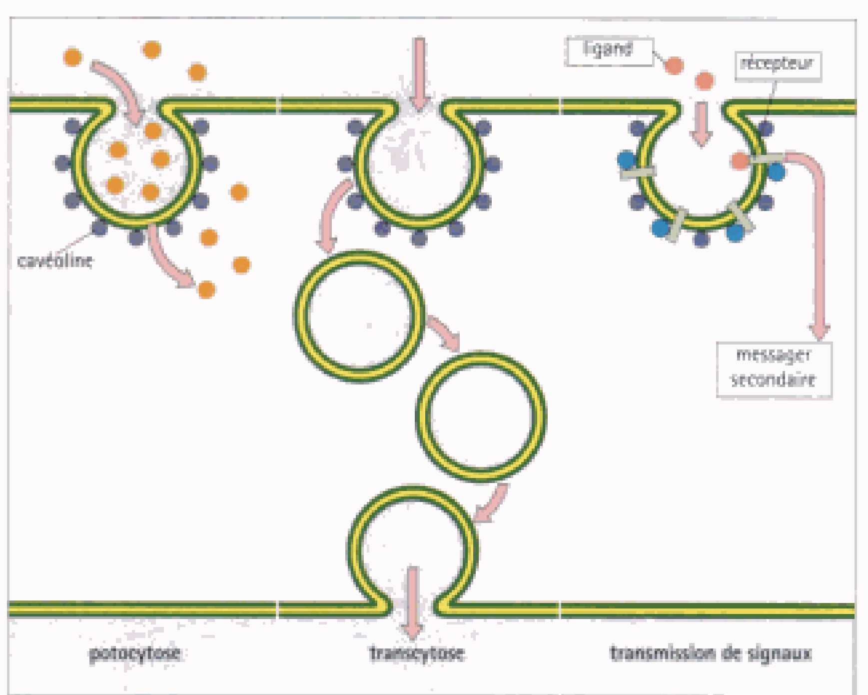


Fig. 2.6 Cavéoles.
Les cavéoles possèdent trois fonctions :
- des récepteurs situés à leur niveau peuvent concentrer des substances extracellulaires et les faire pénétrer à l'intérieur de la cellule ; ce mécanisme s'appelle la potocytose, et ces cavéoles restent des invaginations sans former de vésicules ;
- certaines cavéoles forment des vésicules et internalisent du matériel qu'elles transportent ensuite d'une extrémité à l'autre de la cellule avant de le libérer au pôle opposé (transcytose) ;
- enfin, certaines cavéoles constituent un site de concentration de récepteurs spécifiques responsables de la transmission ultérieure de messages intracellulaires secondaires, ce qui en fait des acteurs importants dans la transmission des signaux.

- on pense qu'elles jouent également un rôle dans la **signalisation intracellulaire**. La membrane cellulaire associée aux cavéoles contient de nombreuses protéines superficielles ayant un rôle de récepteurs. Les cavéoles permettraient à des signaux extracellulaires de déclencher des systèmes messagers intracellulaires.

MOUVEMENTS À L'INTÉRIEUR ET À L'EXTÉRIEUR DE LA CELLULE

- endocytose : internalisation de matériel dans la cellule grâce à des endosomes dérivés de puits mantelés
- exocytose : élimination de matériel hors de la cellule par la fusion de vésicules avec la membrane cellulaire et rejet du contenu des vésicules
- transcytose : mouvement de matériel d'un espace extracellulaire à l'espace extracellulaire opposé par l'intermédiaire de cavéoles qui se referment pour former des vésicules
- potocytose : concentration et transport de petites molécules grâce aux cavéoles qui restent à la surface de la cellule
- pinocytose : internalisation de liquide ou de petites molécules dans la cellule grâce à des endosomes.

CYTOSOL

Le cytosol est la matrice fluide de la cellule.

Il contient d'importants constituants :

- une grande partie de la machinerie impliquée dans la synthèse et la dégradation des protéines et dans le métabolisme des hydrates de carbone (il est, par conséquent, riche en systèmes enzymatiques) ;
- des protéines filamenteuses constituant le cytosquelette (voir page 23) ;
- certains produits du métabolisme, tels que le glycogène et les lipides libres, pour lesquels il sert de lieu de stockage ;
- de nombreux ribosomes, libres ou fixés sur la surface cytoplasmique du réticulum endoplasmique rugueux.

Les ribosomes sont impliqués dans la synthèse des protéines.

Les ribosomes synchronisent l'alignement de l'ARN messager et de l'ARN de transfert lors de la production des chaînes peptidiques, au cours de la synthèse des protéines.

Ce sont de petites particules denses aux électrons qui donnent en microscopie optique une coloration bleue (basophilie) au cytoplasme des cellules produisant des protéines (Fig. 2.7).

Chaque ribosome est composé d'une petite sous-unité qui fixe l'ARN et d'une sous-unité plus volumineuse qui catalyse la formation des liaisons peptidiques. Ces unités sont constituées d'ARN ribosomal et de protéines spécifiques. La quasi-totalité de l'ARN ribosomal est fabriqué dans le nucléole (voir page 15).

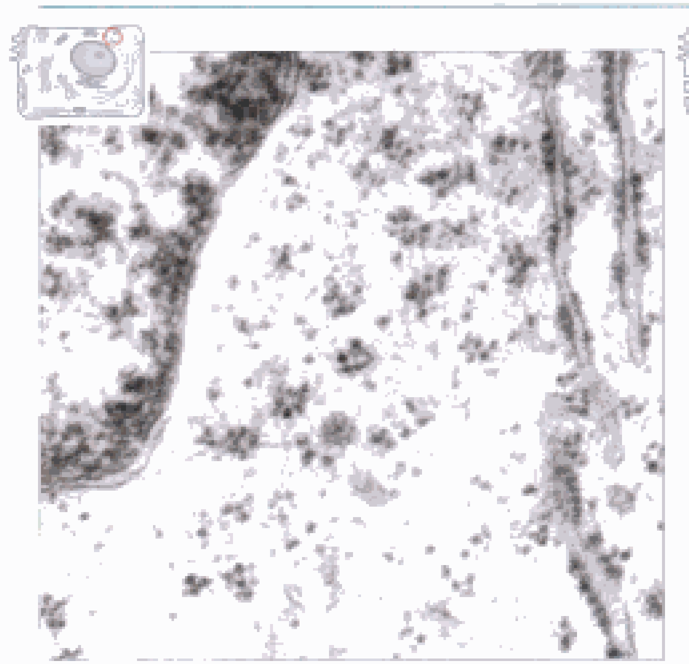


Fig. 2.7 Ribosomes.
Ribosomes au microscope électronique, visibles sous forme de particules denses aux électrons de 20 à 30 nm de diamètre. Ils sont présents dans le cytosol, soit isolés, soit en chaînes appelées polyribosomes. On les trouve aussi fixés à la surface cytosolique du réticulum endoplasmique rugueux.

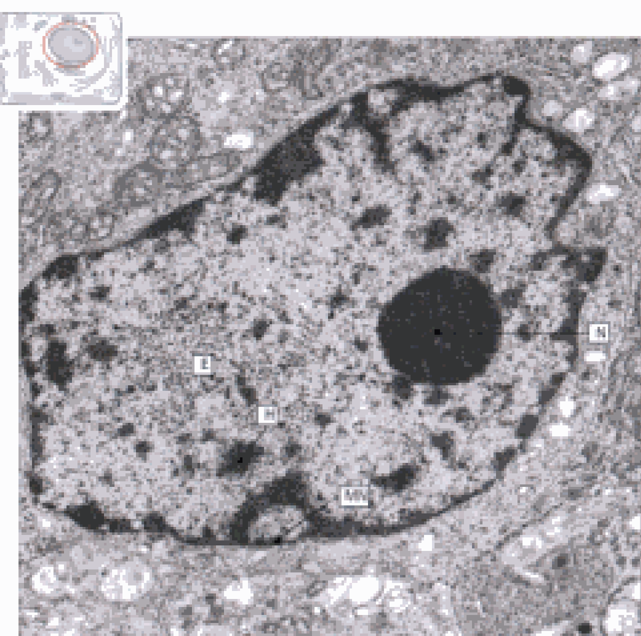


Fig. 2.8 Noyau.
Noyau cellulaire typique en microscopie électronique limité par une membrane nucléaire double (MN). Le nucléole (N) est bien visible (zone circulaire dense). La chromatine nucléaire est divisée en deux catégories : l'hétérochromatine (H) très colorée, et l'euchromatine (E) claire.

NOYAU

Le noyau contient l'ADN cellulaire et le nucléole.
Le noyau est l'organite le plus volumineux de la cellule et renferme l'ADN cellulaire (Fig. 2.8).

Sur les préparations de microscopie optique, les noyaux sont sphériques ou ovoïdes, avec généralement un diamètre de 5 à 10 microns. Ils prennent les colorants basiques, comme l'hématoxyline (c'est-à-dire qu'ils sont basophiles) et contiennent une structure sphérique plus petite, le nucléole, qui synthétise l'ARN ribosomal. Les noyaux sont limités par deux membranes concentriques ayant des fonctions différentes :

- La membrane nucléaire interne contient des protéines membranaires spécifiques servant de points d'ancrage aux protéines fibrillaires qui constituent un échafaudage maintenant la forme sphérique. Ces protéines fibrillaires, appelées lamines, sont des protéines du cytosquelette.
- La membrane nucléaire externe délimite un espace, l'espace périnucléaire, en continuité avec la lumière du réticulum endoplasmique (RE). Des ribosomes peuvent s'y fixer, de la même façon que sur le RE rugueux.

L'enveloppe nucléaire est percée de nombreux pores qui assurent la continuité entre le cytosol et la chromatine luminale (Fig. 2.9).

L'ADN nucléaire est étroitement protégé par une association de protéines spécifiques et constitue la chromatine.
Le noyau renferme de l'ADN, enroulé autour de protéines appelées histones pour former des nucléosomes, structures globulaires périodiques semblables à des perles reliées par un fil. La chaîne de nucléosomes est ensuite enroulée en spirale pour former des filaments de 30 nm de diamètre qui constituent la structure de la chromatine. Une condensation plus importante encore survient au cours de la division cellulaire pour individualiser les chromosomes séparés, grâce à la réalisation de grandes boucles de chromatine fixées à des protéines de liaison. Cette structure est décrite dans la figure 2.10. La distribution de la chromatine n'est pas uniforme, reflétant des degrés divers de décondensation, correspondant à l'activité de transcription :

- L'euchromatine apparaît sous forme de zones peu colorées et peu denses aux électrons. Elle correspond à la partie de l'ADN en cours de transcription.
- L'hétérochromatine constitue des zones très colorées et très condensées souvent adjacentes à l'enveloppe nucléaire, et inactives du point de vue de la transcription.

Le nucléole est le lieu de synthèse de l'ARN ribosomal dans le noyau.
Le nucléole est un corps sphérique situé à l'intérieur du noyau, mesurant 1 à 3 microns de diamètre. Il augmente de taille lors d'une transcription active. Les nucléoles sont peu visibles dans les cellules inactives, alors qu'ils sont volumineux, voire multiples, dans les cellules métaboliquement actives. Dans les préparations colorées par l'H.E., les nucléoles se colorent en bleu et en rose à cause de leur affinité pour les colorants acides et

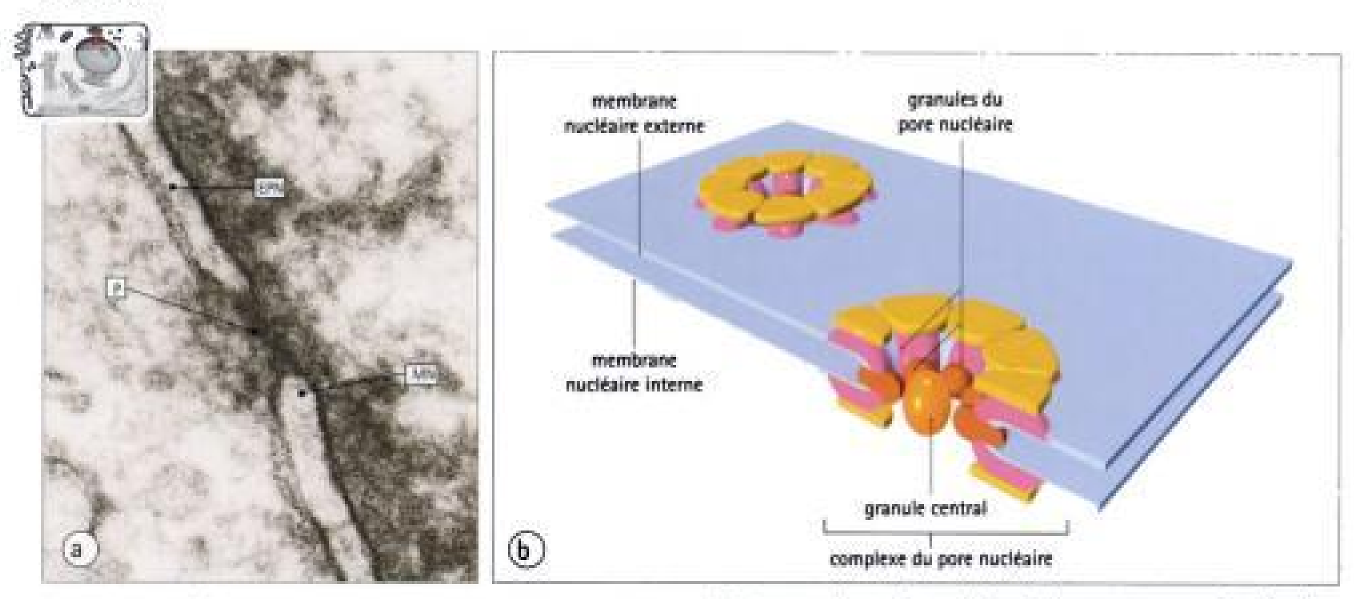


Fig. 2.9 Pore nucléaire.

ⓐ La double membrane nucléaire (MN) limitant l'espace périnucléaire (EPN) porte des perforations, les pores nucléaires (P), qui apparaissent comme des discontinuités en microscopie électronique par transmission.

ⓑ Les pores sont bordés par huit granules protéiques pour constituer le complexe du pore illustré sur ce schéma. Les pores forment des canaux qui permettent la diffusion de petites molécules mais contrôlent les déplacements des grosses molécules entre le cytosol et le noyau.

Le déplacement de certaines protéines dans le noyau est cependant nécessaire et on pense généralement que le complexe du pore reconnait et transporte activement les séquences peptidiques des protéines destinées au noyau. De même, les grosses sous-unités de ribosomes produites dans le noyau sont probablement transportées activement vers le cytosol.

Il semble que les granules situés au centre du pore soient de grosses protéines ou des constituants des ribosomes en transit entre divers compartiments cellulaires.

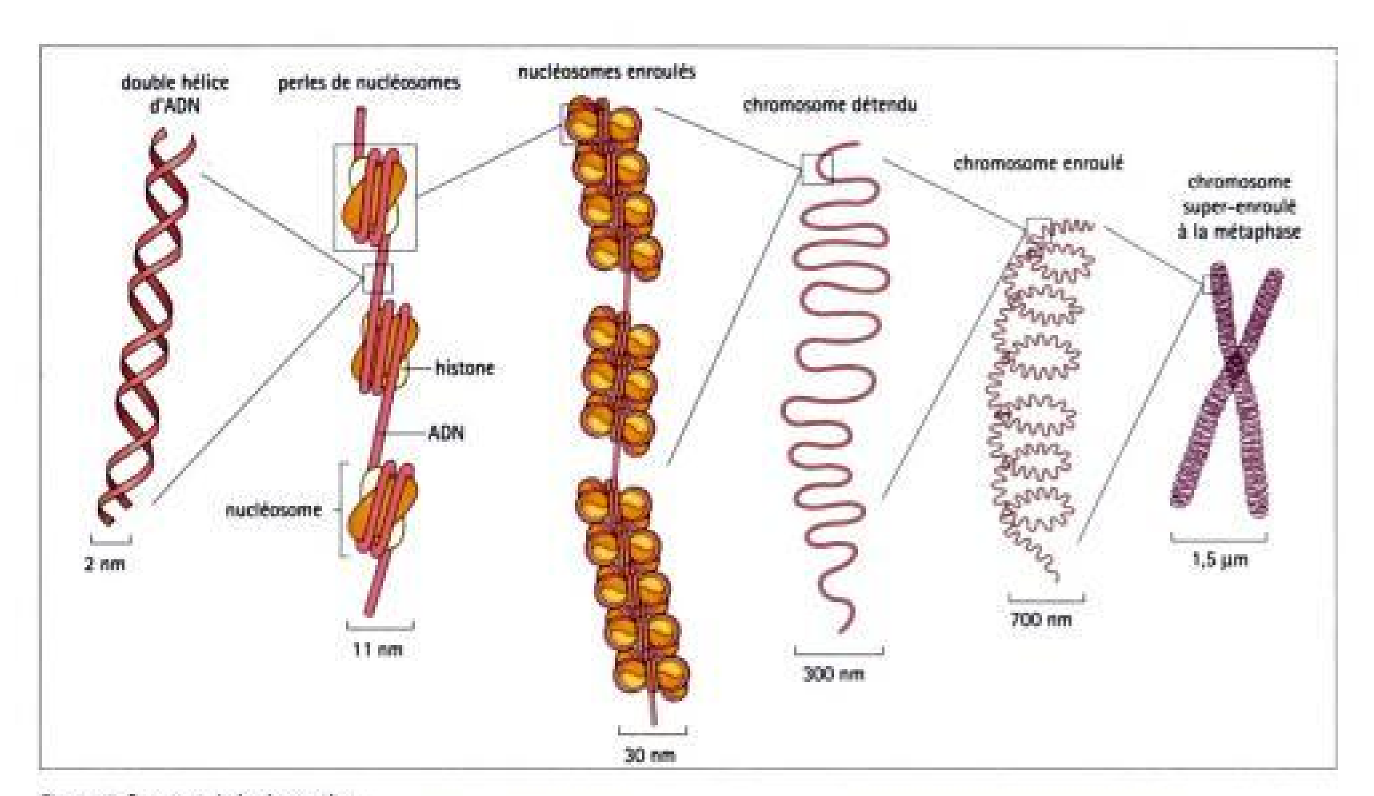


Fig. 2.10 Structure de la chromatine.

L'ADN est organisé autour d'histones et de nucléosomes. Les nucléosomes sont enroulés en spirale pour former la chromatine puis subissent un super enroulement au niveau des chromosomes.

basiques. Le nucléole produit de l'ARN ribosomal qui s'associe à des protéines pour constituer les sous-unités des ribosomes et passe dans le cytosol à travers les pores nucléaires. Au microscope électronique, on peut distinguer trois régions dans le nucléole (Fig. 2.11) :

- **La composante amorphe** (zones pâles) correspond à de grandes boucles d'ADN en cours de transcription contenant les gènes de l'ARN ribosomal. Ces régions dites des organisateurs du nucléole renferment les protéines spécifiques liant l'ARN.
- **La composante fibrillaire dense** (zones se colorant fortement) correspond aux produits de transcription des gènes de l'ARN ribosomal commençant à former des ribosomes.
- **La composante granulaire dense** (zones granuleuses) correspond aux sous-unités ribosomales en cours de maturation.

La lamina nucléaire est l'armature qui maintient la structure du noyau.

La lamina nucléaire est un réseau de fibrilles protéiques de 20 nm de diamètre bordant la membrane nucléaire interne. Elle est composée de trois protéines appelées lamines A, B et C, filamenteuses et disposées en réseau régulier perpendiculaire, constituant un échafaudage sous-jacent à la membrane nucléaire. On pense que le réseau de la lamina nucléaire est en rapport avec les protéines de la membrane nucléaire et sert de cytosquelette nucléaire, interagissant peut-être avec la chromatine dans l'organisation spatiale du noyau.



LE NOYAU

- est limité par une double membrane
- contient l'ADN cellulaire sous forme de chromatine
- contient le nucléole responsable de la synthèse des ribosomes
- permet la circulation de substances à travers les pores nucléaires.

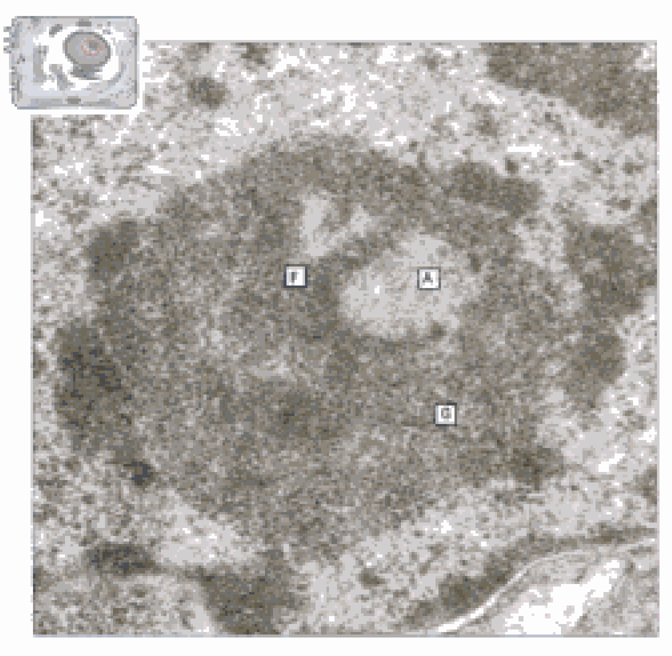


Fig. 2.11 Nucléole.
Nucléole en microscopie électronique dans une cellule qui produit activement des protéines. La composante amorphe (A), la composante fibrillaire dense (F) et la composante granulaire dense (G) sont nettement visibles.

MITOCHONDRIES

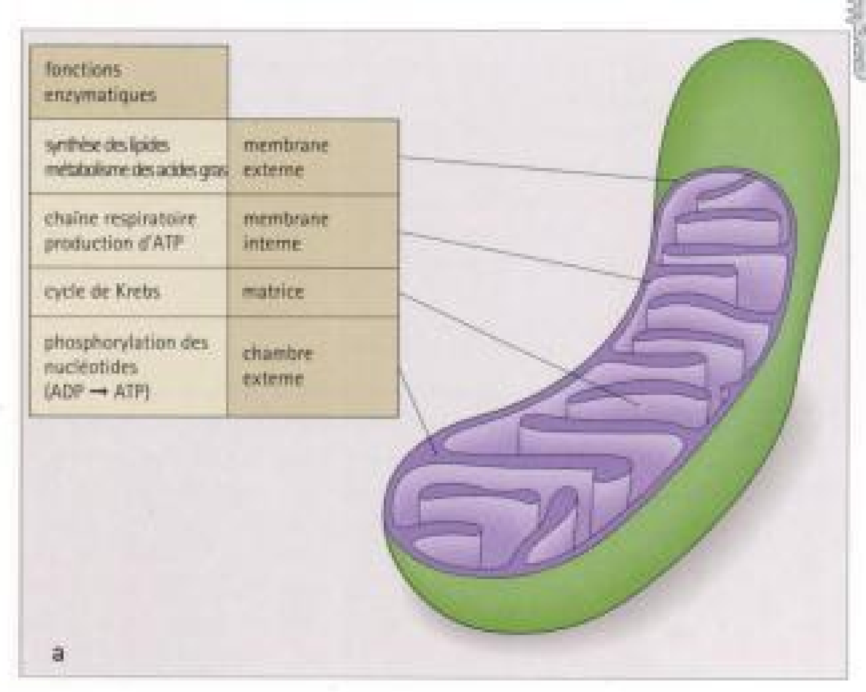
Les mitochondries sont les sites principaux de production d'ATP dans les cellules.

Les mitochrondries sont des organites cylindriques, limités par une membrane (Fig. 2.12), mesurant habituellement 0,5 à 2 microns de long, et qui fournissent l'énergie à la cellule par phophorylation oxydative. On pense que les mitochondries sont des procaryotes, analogues aux bactéries, qui se sont associées à des cellules plus complexes pour former les eucaryotes. Cette hypothèse est étayée par le fait que chaque mitochondrie possède son propre ADN et ses propres systèmes de synthèse protéique, indépendamment du noyau de la cellule. Chaque mitochondrie est constituée de deux membranes, l'une externe et l'autre interne. Les deux membranes délimitent deux espaces mitochondriaux intermembranaires, la chambre externe et la chambre interne ou espace matriciel. La membrane externe contient des protéines de transport spécialisées, telles la porine, qui permettent le passage de molécules ayant un poids moléculaire inférieur à 10 kDa, du cytosol vers la chambre externe. La membrane interne est très peu perméable aux petits ions, à cause d'une forte teneur en cardiolipide, un phospholipide. Ce caractère est essentiel à la fonction mitochondriale car il permet la formation de gradients électrochimiques pendant la production des métabolites cellulaires à forte énergie. La membrane interne est plissée, formant des crêtes qui augmentent sa surface, et porte des chaînes d'enzymes respiratoires, ainsi que de l'adénosine triphospho-synthétase, responsable de la production d'énergie. La chambre externe renferme :

- des substrats métaboliques qui diffusent à travers la membrane externe ;
- de l'ATP produit par la mitochondrie ;
- des ions pompés dans l'espace matriciel au cours de la phosphorylation oxydative.

La chambre interne contient les enzymes qui oxydent les acides gras et le pyruvate ainsi que celles du cycle de Krebs. Elle contient aussi l'ADN mitochondrial et les enzymes mitochondriales spécifiques nécessaires à la transcription de l'ADN mitochondrial. La morphologie des mitochondries varie selon le type cellulaire :

- Dans les cellules ayant un métabolisme oxydatif élevé, les mitochondries sont habituellement volumineuses et sinueuses.
- Dans les cellules sécrétant des hormones stéroïdes, comme celles de la corticosurrénale, les crêtes mitochondriales sont tubulaires au lieu d'être aplaties.



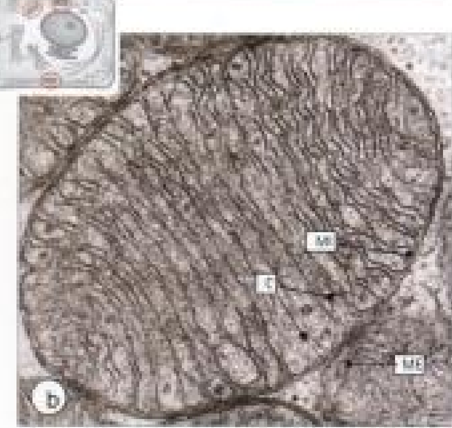
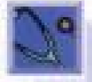


Fig. 2.12 Mitochondrie.
(a) Schéma de l'organisation structurale d'une mitochondrie accompagné d'un tableau détaillant la localisation et les fonctions des enzymes
(b) Mitochondrie en microscopie électronique. Noter la membrane externe (ME), la membrane interne (MI), et les crêtes (C).



SYNDROMES CYTOPATHIQUES MITOCHONDRIAUX

L'ADN mitochondrial n'est pas transmis de la même façon que l'ADN cellulaire et, chez l'homme, tout l'ADN mitochondrial d'un nouvel embryon dérive des mitochondries présentes dans l'ovocyte, c'est-à-dire qu'il est maternel. Il n'y a pas de contribution paternelle.

Un ADN mitochondrial anormal peut perturber la fonction des mitochondries et provoquer un dysfonctionnement entraînant principalement des anomalies de structure du muscle et du système nerveux, ainsi que des anomalies liées à une insuffisance du métabolisme oxydatif.

Les individus peuvent être considérés comme des mosaïques de mitochondries génétiquement différentes (hétéroplasmie). Si un individu hérite d'un grand nombre de mitochondries anormales, il est alors probable que des maladies graves apparaîtront. Si seule une partie des mitochondries est anormale, la maladie sera alors moins grave. Les tableaux les plus courants de maladies cliniques sont les suivants :

- faiblesse musculaire affectant en particulier les muscles extra-oculaires ;
- maladies dégénératives du système nerveux central, par exemple perte des fibres du nerf optique, perte de tissu cérébelleux ou dégénérescence de la substance blanche du cerveau ;
- troubles métaboliques surtout caractérisés par l'apparition de taux élevés d'acide lactique dans le sérum.

De telles maladies peuvent se manifester à tout âge, de l'enfance à l'âge adulte, et une biopsie musculaire peut en faciliter le diagnostic (Fig. 2.13). On observe alors des mitochondries anormales dans un grand nombre de cas.



Fig. 2.13 Anomalie mitochondriale.
Mitochondries anormales en microscopie électronique dans le muscle d'un sujet atteint de faiblesse musculaire. On remarque des inclusions paracristallines (IPC) caractéristiques. On pense qu'elles sont composées d'un excès de protéines mitochondriales qui s'accumulent à la suite d'une anomalie génétique des mitochondries (comparer avec la Fig. 2.12)

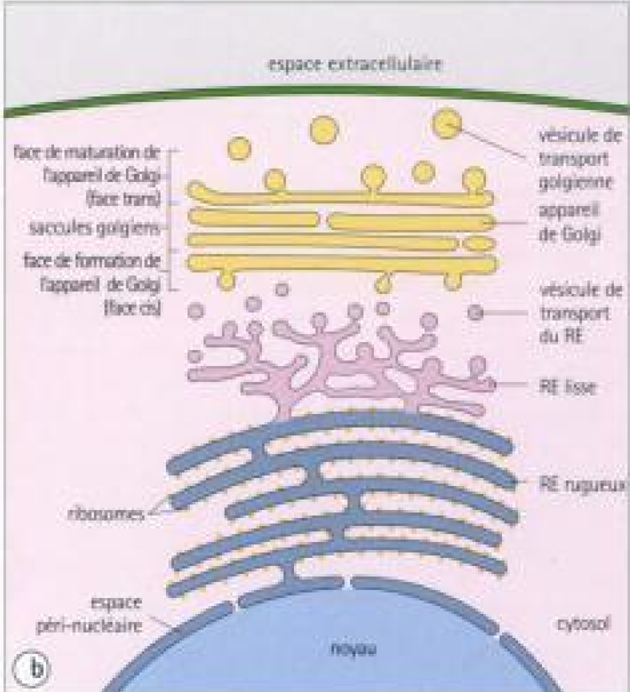
RÉTICULUM ENDOPLASMIQUE ET APPAREIL DE GOLGI

Le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi sont impliqués dans la biosynthèse des protéines et des lipides.

Le réticulum endoplasmique (RE) et l'appareil de Golgi sont deux composants intracellulaires limités par des membranes et qui communiquent entre eux par l'intermédiaire de vésicules. Ils sont impliqués dans la biosynthèse et le transport de protéines et de lipides cellulaires (Fig. 2.14).

Ils sont constitués de sacs aplatis ou de tubes allongés, fortement plissés. Leur quantité dépend des besoins métaboliques de la cellule : le RE est rare dans une cellule métaboliquement inactive et abondant dans les cellules synthétisant des protéines, par exemple. La plupart des cellules n'ont qu'une quantité relativement faible de RE lisse, à l'exception des cellules sécrétant ou métabolisant les lipides.





vésicules de transport en route vers l'appareil de Golgi
RE lisse
RE rugueux
ribosomes
citernes de RE lisse
citernes de RE rugueux
c

Fig. 2.14 Réticulum endoplasmique.
(a) Réticulum endoplasmique rugueux en microscopie électronique composé de sacs membranaires parsemés de ribosomes sur la face cytosolique.
(b) Rapports entre RE et appareil de Golgi. La lumière du RE rugueux est en continuité avec l'espace périnucléaire et la lumière du RE lisse, tandis que l'appareil de Golgi constitue un système de membranes séparé. La communication entre le RE et l'appareil de Golgi est assurée par de petites vésicules du RE qui s'en séparent, se déplacent dans le cytosol et fusionnent avec les membranes golgiennes.
(c) Rapports spatiaux entre le RE rugueux et le RE lisse. Les citernes du RE lisse sont tubulaires.

La synthèse protéique résulte de l'interaction des ribosomes, de l'ARN et du RE rugueux.

La synthèse protéique débute dans le cytosol où l'ARN messager se fixe aux ribosomes libres et où sa traduction produit le nouveau peptide. La premier peptide d'ARN forme une séquence signal. Les protéines destinées à rester dans le cytosol n'ont pas la même séquence signal que les protéines membranaires ou les protéines de sécrétion. Les ribosomes produisant les peptides avec la séquence signal pour des protéines membranaires ou sécrétées se fixent à la surface du RE où le reste du peptide est traduit (Fig. 2.15). L'attachement des ribosomes au réticulum endoplasmique lui donne un aspect clouté (RE rugueux). La synthèse protéique par le RE rugueux aboutit soit à la fixation des protéines membranaires à la membrane du RE, soit à leur rétention dans la lumière du RE. Ces protéines nouvellement formées pénètrent alors dans le RE lisse pour être transportées dans l'appareil de Golgi.

Le réticulum endoplasmique lisse est le siège de la synthèse des lipides membranaires et du métabolisme protéique.

Le RE lisse est un système membranaire vital pour la cellule. Il métabolise les protéines synthétisées et il est le siège de la synthèse des lipides, en particulier des phospholipides membranaires. Les enzymes de synthèse des lipides sont situées sur la face externe (cytosolique) du RE, permettant ainsi un accès direct aux précurseurs des lipides.

Une fois synthétisés et incorporés dans la couche externe de la bicouche lipidique de la membrane du RE, les phospholipides sont " basculés " dans la couche interne par des protéines de transport spécifiques.

L'appareil de Golgi est un système membranaire impliqué dans le tri, l'emballage et le transport des produits cellulaires.

Les processus métaboliques des macromolécules synthétisées, initiés dans le RE, se poursuivent dans l'appareil de Golgi. Pour atteindre l'appareil de Golgi, des vésicules se forment par bourgeonnement dans le RE lisse et cheminent dans le cytosol pour fusionner avec sa face interne. Les protéines membranaires sont incorporées dans les membranes du Golgi, tandis que les protéines luminales pénètrent dans les cavités golgiennes (Fig. 2.16a). Le système membranaire de l'appareil de Golgi a trois rôles importants :

- **modification** des macromolécules par addition de sucres pour former des oligosaccharides ;
- **modification protéolytique** des peptides en leur forme active ;
- **triage** de différentes macromolécules dans des vésicules spécifiques limitées par une membrane en vue d'une incorporation ultérieure dans une membrane, d'un transport dans la lumière d'un organite spécifique entouré d'une membrane ou d'une sécrétion extracellulaire.

Pour faciliter ces trois rôles, l'appareil de Golgi est divisé en trois compartiments fonctionnels (Fig. 2.16) : la face cis, la partie centrale du Golgi et la face trans.

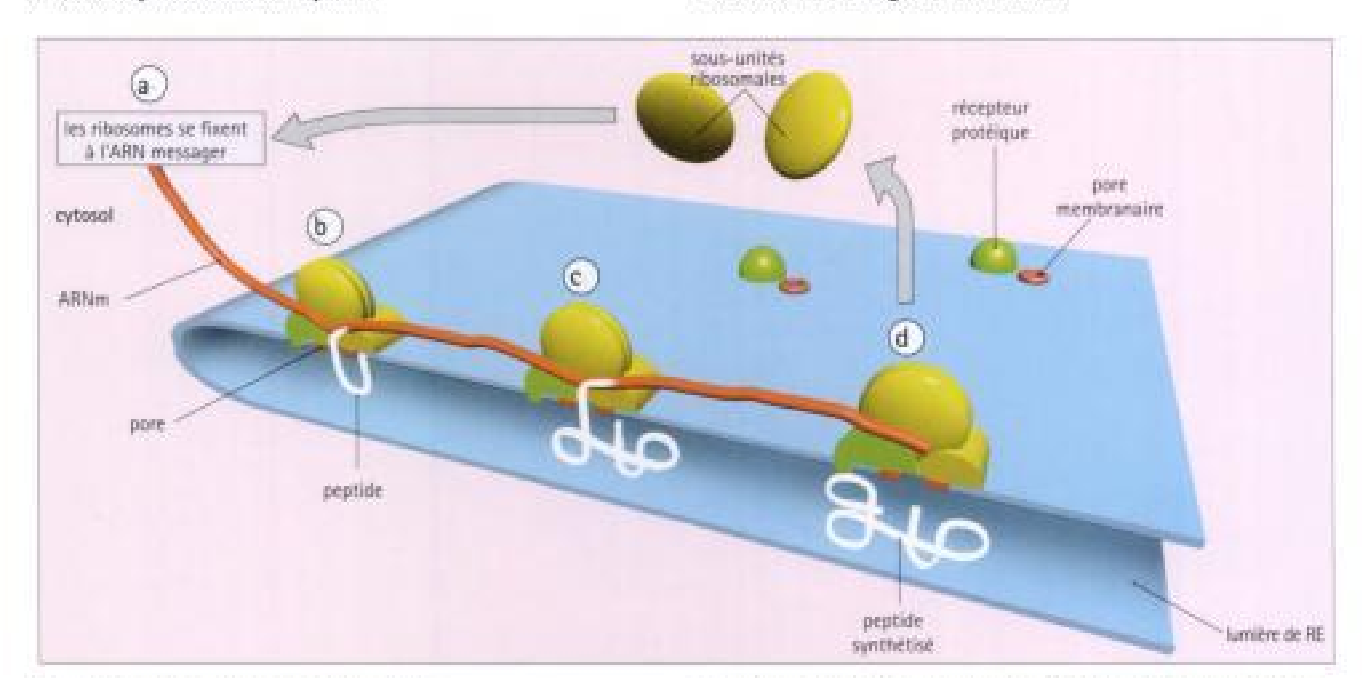


Fig. 2.15 Synthèse protéique dans le RE rugueux.
(a) Les ribosomes libres du cytosol se fixent à l'ARN messager et commencent à produire un peptide.
(b) Le ribosome se fixe sur un récepteur de la membrane du RE et le peptide est introduit dans la lumière du RE par un petit pore bordé de protéines. Plusieurs ribosomes peuvent transcrire simultanément la même molécule d'ARN messager.
(c) La séquence signal de départ qui introduit le peptide dans la lumière du RE est clivée et, au fur et à mesure que le peptide est synthétisé, il se dépose dans la lumière. Certaines protéines (comme celles destinées à devenir des protéines intégrées dans la membrane) peuvent aussi se former directement dans la membrane du RE.
(d) Une fois la synthèse du peptide terminée, le ribosome se détache du récepteur protéique et retourne dans le pool cytosolique de ribosomes.

VÉSICULES

Les vésicules sont de très petits organites délimités par une membrane et ont plusieurs origines.

Les vésicules sont de petits organites sphériques entourés d'une membrane. Elles sont formées par le bourgeonnement de portions de membranes préexistantes et possèdent deux fonctions principales :

- elles transportent ou stockent des substances dans leur lumière ;
- elles permettent des échanges de membranes cellulaires entre les différents compartiments de la cellule.

Les principaux types de vésicules sont :

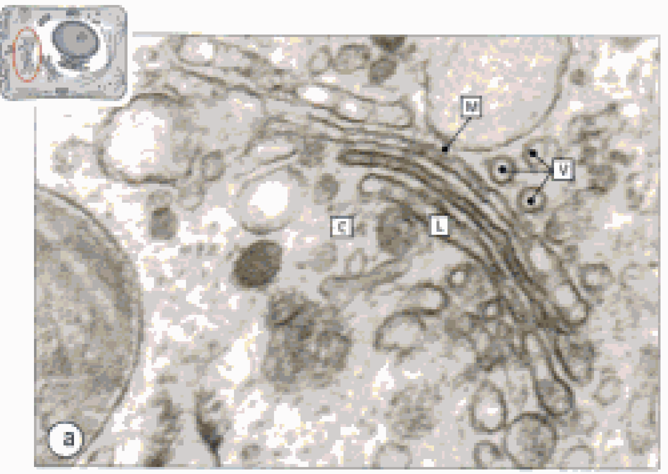
- les vésicules provenant de l'endocytose à la surface de la cellule (par exemple, les vésicules de pinocytose ou de phagocytose) ;
- les vésicules de transport et de sécrétion dérivées de l'appareil de Golgi ;
- les vésicules de transfert issues du RE ;
- les lysosomes (voir ci-dessous) ;
- les peroxysomes (voir page 22).

La distribution cellulaire de ces vésicules peut être déterminée par des techniques immunohistochimiques de marquage des protéines spécifiques associées aux vésicules ou du contenu même des vésicules.

Les lysosomes font partie du système des vésicules acides, impliqué dans la dégradation des protéines.

Un lysosome est un organite entouré d'une membrane dont le contenu est très riche en hydrolases agissant à pH acide ; il fonctionne comme un système de digestion intracellulaire, métabolisant soit des substances phagocytées par la cellule, soit des constituants cellulaires inutiles. Cette définition inclut divers organites à membrane provenant de sources légèrement différentes et jouant des rôles fonctionnels différents.

On pense aujourd'hui que les lysosomes ne sont qu'une partie du système des vésicules acides, groupe de vésicules ainsi nommées car elles portent des H^+/ATPases membrananaires, qui peuvent abaisser leur pH luminal à 5. Ce pH bas active les puissantes hydrolases acides, enzymes provenant de vésicules bourgeonnant à partir de l'appareil de Golgi.



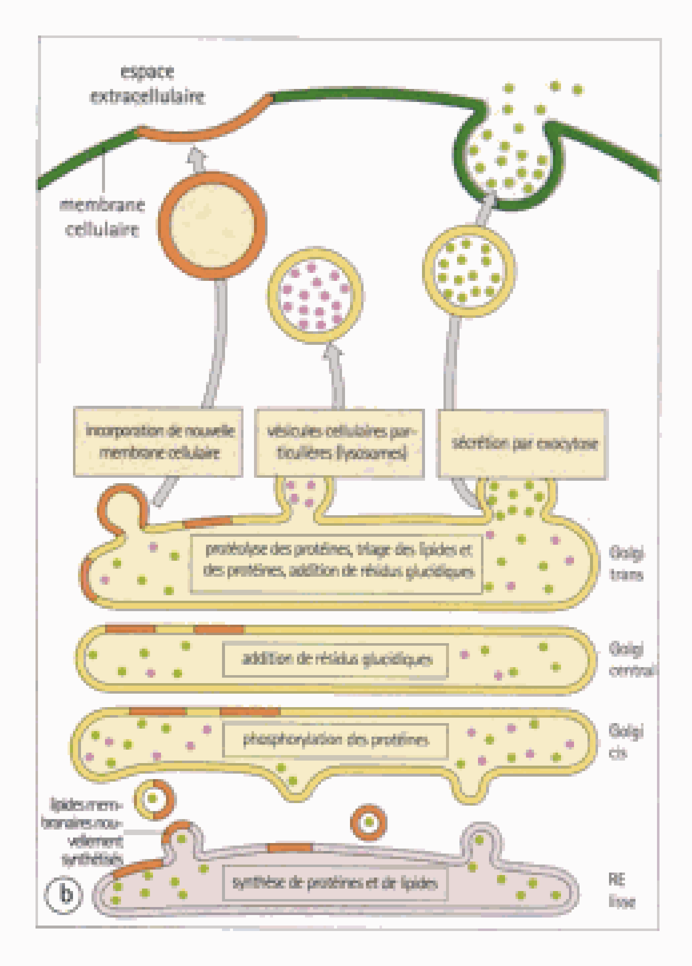


Fig. 2.16 Appareil de Golgi.

ⓐ Au microscope électronique, l'appareil de Golgi apparaît sous forme de citernes aplaties limitées par des membranes (M) séparant la lumière (L) de l'appareil de Golgi du cytosol (C). On peut voir les vésicules de transfert (V) en provenance du RE et se dirigeant vers l'appareil de Golgi.

ⓑ L'appareil de Golgi a trois parties fonctionnelles : la face regardant le noyau, face cis, reçoit les vésicules de transfert venant du RE lisse et phosphoryle certaines protéines ; la partie centrale du Golgi ajoute des résidus glucidiques aux lipides et aux peptides pour former des oligosaccharides complexes ; le réseau trans du Golgi effectue des étapes protéolytiques, ajoute des résidus glucidiques et répartit diverses macromolécules dans des vésicules spécifiques qui quittent la face trans par bourgeonnement. Le triage est effectué par des récepteurs protéiques membranaires spécifiques qui reconnaissent les groupes signaux des molécules et les dirigent dans les vésicules appropriées. Les lipides de la membrane nouvellement synthétisés dans le RE lisse cheminent dans la cellule via l'appareil de Golgi.

Les protéines membranaires nécessaires à la fonction lysosomale (en particulier les pompes des membranes qui augmentent la concentration en H^+ pour maintenir un pH acide) sont absentes des vésicules golgiennes contenant des hydrolases initiales (autrefois appelées lysosomes primaires), qui apparaissent sous forme de vésicules limitées par une membrane, avec un centre dense de 0,2 à 0,4 micron de diamètre (Fig. 2.17a).

Un lysosome fonctionnel correspondant à la définition d'un environnement acide contenant des hydrolases, résulte de la fusion de vésicules à hydrolases avec des endosomes contenant les protéines membranaires adéquates pour former un endolysosome (autrefois appelé lysosome secondaire). Les endolysosomes sont plus volumineux que les vésicules golgiennes à hydrolases (diamètre de 0,6 à 0,8 micron), et ils ont de plus un noyau dense aux électrons (Fig. 2.17b). Les endolysosomes peuvent fusionner avec d'autres endosomes résultant de la phagocytose, pour constituer des phagolysosomes et ainsi digérer les substances particulaires entrées dans la cellule.

Les cellules ayant un rôle phagocytaire spécifique, comme certains leucocytes, possèdent un système de vésicules acides très développé. Les relations entre les différents composants du système des vésicules acides sont représentées à la figure 2.18.

Il est possible de mettre en évidence les lysosomes par coloration histochimique des hydrolases acides, celle des phosphatases acides étant la plus fiable. On peut aussi utiliser les réactifs immunohistochimiques pour déceler des hydrolases spécifiques, par exemple la cathepsine B et la bêta-glucuronidase.

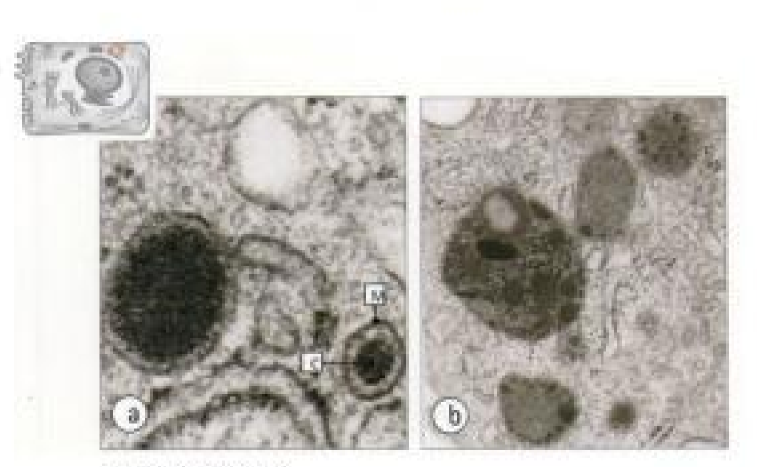


Fig. 2.17 Lysosomes.
(a) Vésicules golgiennes au microscope électronique contenant des hydrolases, limitées par une membrane (M), avec un centre dense aux électrons (C) contenant des hydrolases acides. La membrane de ce type de vésicules ne renferme pas de H^+/ATPases.
(b) Endolysosomes au microscope électronique produits par la fusion de vésicules golgiennes contenant des hydrolases avec des endosomes. Les endolysosomes ont une membrane contenant de la H^+/ATPase qui peut abaisser le pH pour activer les hydrolases.



Les organites non fonctionnels sont éliminés de la cellule par enveloppement par des membranes provenant du réticulum endoplasmique qui fusionnent ensuite avec un endolysosome pour former un autophagolysosome. Cela permet aux organites vieillis ou endommagés d'être recyclés au cours d'un processus appelé autophagie.

Après digestion de substances par les hydrolases acides, les débris non digestibles amorphes et membranaires peuvent être observés dans de volumineuses vésicules limitées par une membrane, les corps résiduels.

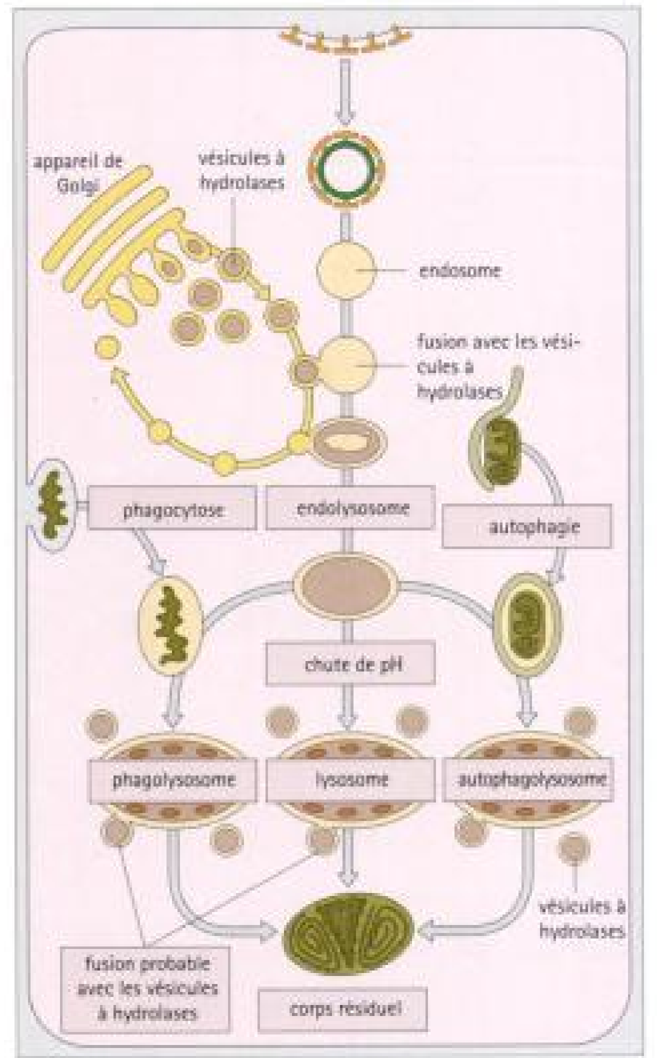
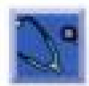


Fig. 2.18 Système des vésicules acides.
Rapports entre les organites de " digestion " du système des vésicules acides. Un endosome se forme à partir de la membrane plasmique et fusionne avec des vésicules contenant des hydrolases, en provenance de l'appareil de Golgi, pour former des endolysosomes. La membrane golgienne spéciale, qui forme les vésicules à hydrolases, est recyclée dans l'appareil de Golgi.



ANOMALIES DU STOCKAGE LYSOSOMAL

Dans le système des vésicules acides, il existe plus de 30 hydrolases acides spécifiques bien définies, qui non seulement dégradent les grosses molécules anormales, mais aussi recyclent ou métabolisent des constituants cellulaires normaux.

Des anomalies génétiques de la production d'hydrolases spécifiques entraînent une incapacité de dégrader certaines classes spécifiques de molécules qui s'accumulent alors dans le système des vésicules acides. La plupart de ces anomalies résulte du déficit d'un seul gène, transmissible selon le mode autosomal récessif.

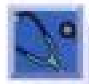
- Glycogénose lysosomale (déficit en maltase acide ou maladie de Pompe). Elle provoque une accumulation de glycogène qui ne peut être dégradé (Fig. 2.19).
- Maladie de Tay-Sachs. Elle résulte de l'absence d'une enzyme dégradant un des sphingolipides (déficit en hexosaminidase A). De très grandes quantités de lipides s'accumulent alors dans les lysosomes et provoquent une dégénérescence grave des neurones.



Fig. 2.19. Déficit en maltase acide.
Accumulation de glycogène (G) dans le cytoplasme musculaire et dans les lysosomes (L) en microscopie électronique.

Les peroxysomes sont des vésicules importantes dans le métabolisme des acides gras à longues chaînes.

Les peroxysomes sont de petits organites délimités par une membrane et contenant des enzymes impliquées dans l'oxydation de plusieurs substrats, en particulier la bêta-oxydation de très longues chaînes d'acides gras (C18 et plus). Du point de vue de leur ultrastructure, les peroxysomes sont de petits corps sphériques de 0,5 à 1 micron de diamètre, avec un centre dense aux électrons, et parfois une structure para-cristalline appelée nucléoïde. Plusieurs enzymes des peroxysomes oxydent leur substrat et réduisent O_2 en H_2O_2, tandis que la catalase, également présente, décompose H_2O_2 en O2 et H_2O.



ANOMALIES DES PEROXYSOMES

Plusieurs maladies sont liées au déficit d'enzymes des peroxysomes responsables du métabolisme des très longues chaînes d'acides gras, déficit qui se manifeste par des troubles métaboliques s'accompagnant d'acidose ou par le stockage de lipides anormaux dans les cellules concernées.

L'exemple le plus courant en est l'adréno-leuco-dystrophie, dans laquelle la perturbation de la bêta-oxydation des acides gras provoque un stockage anormal de lipides dans le cerveau, la moelle épinière et les surrénales, à l'origine d'une détérioration intellectuelle (démence) et d'une insuffisance surrénale.

CYTOSQUELETTE

Les protéines du cytosquelette forment des filaments qui renforcent la structure interne de la cellule.

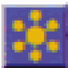
Plusieurs fonctions de la cellule sont remplies par un ensemble de protéines fibrillaires du cytosol, les protéines du cytosquelette, dont il existe trois catégories fondées sur la taille des filaments :

- les **microfilaments** (5 nm de diamètre) sont composés d'actine ;
- les **filaments intermédiaires** (10 nm de diamètre) sont formés de six protéines principales qui varient selon les types cellulaires ;
- les **microtubules** (25 nm de diamètre) sont constitués de **tubuline**.

Ces protéines fibrillaires se fixent à la membrane plasmique et entre elles par des protéines d'ancrage et de jonction, afin de constituer un échafaudage tridimensionnel dynamique dans la cellule. Cet échafaudage est dans un état permanent d'assemblage et de désassemblage, mais les périodes de stabilité servent à des fonctions spécifiques telles que maintenir l'architecture cellulaire, faciliter la motilité cellulaire, ancrer les cellules les unes aux autres, faciliter le transport de substances dans le cytosol et diviser ce dernier en zones fonctionnellement distinctes.

Les microfilaments sont constitués par l'assemblage de molécules d'actine.

L'actine représente environ 5 % des protéines totales dans la plupart des types cellulaires. C'est une protéine globulaire (actine G) qui se polymérise pour former des filaments (actine F).



Actine

Les microfilaments d'actine, associés à d'autres protéines, constituent une couche (le cortex cellulaire, figure 2.20) située sous la membrane plasmique. L'actine est disposée sous forme d'un réseau ferme grâce aux liens latéraux de protéines de jonction dont la plus abondante est la filamine. Ce réseau résiste à des forces de déformation soudaine mais permet des modifications de la forme cellulaire en se remodelant, ce qui est facilité par les protéines qui scindent l'actine.

Les réseaux de microfilaments d'actine apportent un soutien mécanique à la membrane plasmique en se fixant à elle par l'intermédiaire de protéines d'ancrage dont les mieux connues sont la spectrine et l'ankyrine dans les globules rouges du sang (voir Fig. 7.2c), mais des protéines analogues sont présentes dans la plupart des autres cellules. De plus, l'actine peut se lier à des protéines transmembranaires dans certaines zones spécialisées de la membrane plasmique appelées jonctions adhérentes ou contacts en foyer (voir Fig. 3.9 et 3.10), liées extérieurement à d'autres cellules ou à des structures extracellulaires. Ainsi, le réseau de microfilaments d'actine d'une cellule peut se lier à d'autres cellules ou à d'autres structures.

Les microfilaments d'actine peuvent former des faisceaux rigides pour stabiliser des protrusions de la membrane plasmique appelées microvillosités (voir Fig. 3.15). Dans ces faisceaux, l'actine est associée à de petites protéines de liaison dont les plus abondantes sont la fimbrine et la fascine.

Dans toutes les cellules, les microfilaments d'actine interagissent avec une protéine appelée myosine pour produire une force motrice. La myosine est une ATPase activée par l'actine, composée de deux chaînes lourdes et de quatre chaînes légères formant une longue queue et une tête globulaire. Ces têtes de myosine peuvent se lier à l'actine et hydrolyser l'ATP en ADP. La figure 5.3 montre l'interaction entre l'actine et la myosine pour produire les forces contractiles.

La polymérisation des microfilaments d'actine est probablement responsable des forces qui provoquent des excroissances locales du cytoplasme, telles que des filopodes et des peignes, particulièrement évidentes dans les cellules mobiles et les cellules en migration au cours de l'embryogénèse.

toutes les sous-unités de l'actine regardant dans une seule direction (filaments polarisés). Il existe plusieurs variétés moléculaires de l'actine (isoformes) qui ont une distribution spécifique dans différents types cellulaires, par exemple des isoformes réservées au muscle lisse ou au muscle strié squelettique.

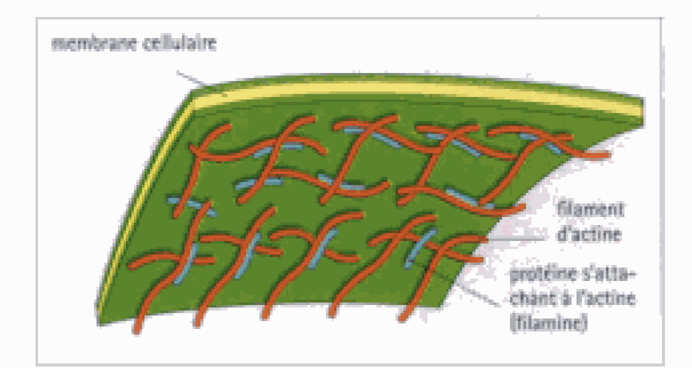


Fig. 2.20 Cortex cellulaire.
Le cortex cellulaire est composé d'un réseau rigide à mailles perpendiculaires, formé d'actine et de protéines qui s'y attachent, la plus abondante étant la filamine. Le cortex constitue une couche qui borde la face cytosolique de la membrane cellulaire.

Les microtubules amarrent les organites internes et guident le transport intracellulaire.

Il y a des microtubules dans toutes les cellules sauf les hématies. Ils sont formés de deux sous-unités protéiques (**tubulines** α **et** β), qui se polymérisent en chaînes pour constituer des protofilaments. Ceux-ci sont disposés en groupes de 13 pour former des tubes creux de 25 nm de diamètre (Fig. 2.21).

D'autres éléments cellulaires sont aussi constitués de tubuline, sous forme de doublets ou de triplets, comme les centrioles et les cils vibratiles.

Les microtubules se polymérisent et se dépolymérisent constamment dans la cellule et ils croissent à partir du centre organisateur (voir ci-dessous). Ils sont stabilisés par association à d'autres protéines (protéines associées aux microtubules) qui convertissent le réseau instable de microtubules en un réseau relativement permanent. Les microtubules sont également stabilisés par des protéines qui forment un capuchon à l'extrémité en croissance et empêchent la dépolymérisation.

Le centriole organise la distribution des microtubules.

Les microtubules naissent dans une région particulière de la cellule appelée centre organisateur ou centrosome, constitué de centrioles, eux-mêmes composés de microtubules (Fig. 2.22).

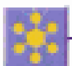
Chaque centrosome est constitué d'une paire de centrioles entourée par une zone de cytoplasme amorphe dense aux électrons, qui agit comme un centre de nucléation pour la polymérisation des microtubules. Ceux-ci irradient à partir du centrosome selon une disposition en étoile appelée aster. La protéine formant la zone amorphe, très protégée au cours de l'évolution, est présente à la fois dans les cellules animales et végétales. Chaque centrosome peut contrôler environ 250 microtubules.

Le centriole joue deux rôles dans la cellule :

- il organise le réseau cytoplasmique de microtubules dans les cellules au repos et dans les cellules en division ;
- il organise le développement de microtubules spécialisés dans les cils vibratiles (voir Fig. 3.17).

La composition des filaments intermédiaires varie selon les types cellulaires.

Les filaments intermédiaires constituent un groupe de protéines fibrillaires du cytosquelette, comprenant six catégories principales, qui ont une distribution spécifique dans les différents types cellulaires (Fig. 2.23). Au microscope électronique, ils constituent des faisceaux ou des amas assez mal définis dans le cytosol.



Rôle des microtubules

Les microtubules forment un réseau permettant le transport intracellulaire par l'intermédiaire des protéines de liaison, la dynéine qui déplace un microtubule vers le centre et la kinésine qui le déplace vers la périphérie. Ces protéines de liaison sont associées aux membranes des vésicules et des organites, et facilitent leurs mouvements dans la cellule. Ce mécanisme est particulièrement important dans le transport des organites dans le long prolongement des cellules nerveuses (voir chapitre 6).

Les microtubules constituent également un réseau pour les compartiments cellulaires limités par une membrane (par exemple, ils maintiennent la disposition tubulaire étendue du réticulum endoplasmique).

Ils forment le fuseau le long duquel les chromosomes sont disposés au cours de la division cellulaire (voir Fig. 2.27).

Enfin, ils représentent la structure de base des cils vibratiles qui sont les constituants mobiles spécialisés de la cellule (voir Fig. 3.17).

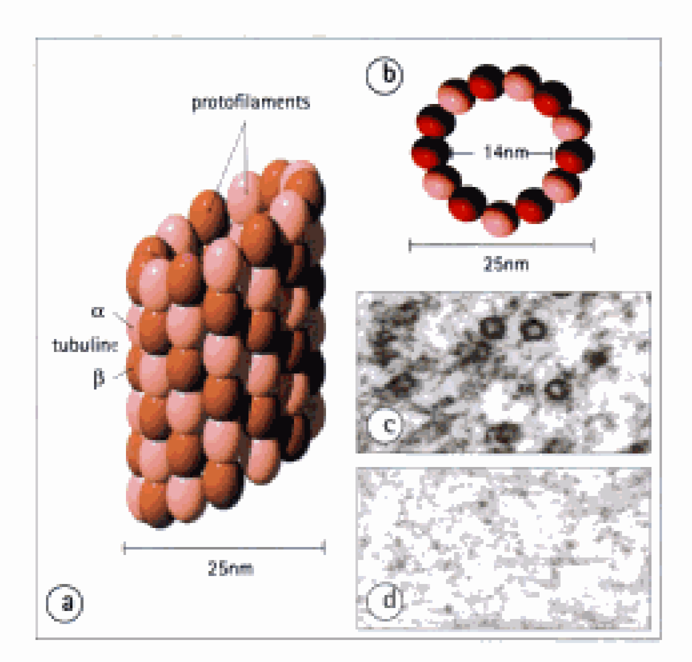


Fig. 2.21 Microtubules.
ⓐ Chaque microtubule est composé de 13 protofilaments constitués d'une alternance de molécules alpha et bêta de tubuline. Les microtubules sont polarisés, la polymérisation s'effectuant à une extrémité et la dépolymérisation à l'autre.
ⓑ En coupe transversale, chaque microtubule a un diamètre de 25 nm.
ⓒ Microtubules en coupe transversale, en microscopie électronique.
ⓓ Microtubules en coupe longitudinale au microscope électronique ; ils apparaissent sous forme de lignes parallèles à peine visibles.

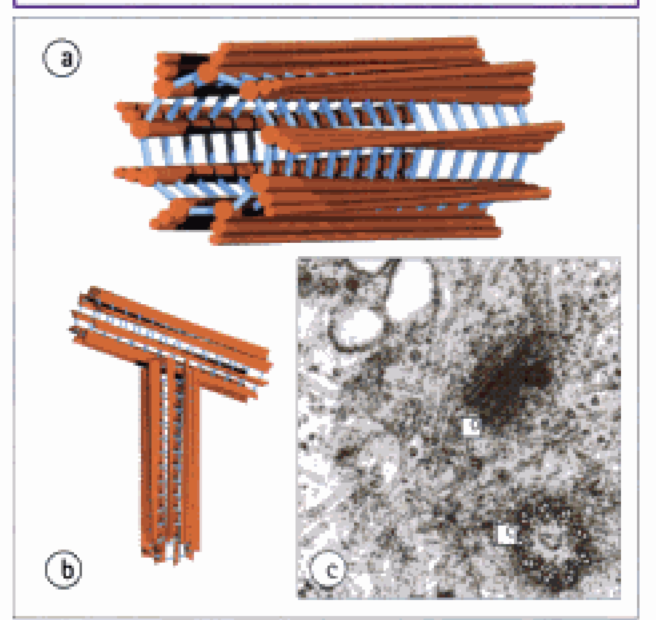
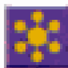


Fig. 2.22 Centriole.
ⓐ Le centriole est constitué d'un faisceau cylindrique mesurant 200x400 nm, formé de 9 triplets de microtubules liés par des protéines de jonction.
ⓑ Dans la plupart des cellules, on retrouve une paire de centrioles disposés à angle droit.
ⓒ Au microscope électronique, on voit habituellement un centriole en coupe transversale, montrant l'arrangement circulaire (C), tandis que son partenaire est coupé longitudinalement ou légèrement en oblique (O).



Filaments intermédiaires

Les filaments intermédiaires sont ancrés à des protéines transmembranaires en des sites spéciaux de la membrane plasmique (desmosomes et hémidesmosomes, voir Fig. 3.11 et 3.12) et dispersent uniformément les forces de tension dans un tissu, de façon à ce qu'une cellule isolée ne soit pas disloquée.

Les filaments intermédiaires ont, comme on l'a souligné plus haut, plusieurs rôles définis dans la cellule, mais les mécanismes détaillés de leurs fonctions n'ont pas été élucidés, contrairement à ceux des autres protéines du cytosquelette. Dans les cellules épithéliales de la peau, les filaments intermédiaires de kératine se combinent avec d'autres protéines de liaison pour former une couche externe dure (voir Fig. 3.27) et, de ce fait, jouent un rôle structural important en tant que barrière imperméable ; la kératine est, par ailleurs, la principale protéine des poils et des ongles.

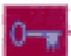
Dans les neurones, les neurofilaments possèdent de longs bras latéraux qui contribuent probablement à maintenir l'architecture cylindrique des prolongements du neurone lorsqu'ils subissent des forces de tension latérales en cas de flexion. Les neurofilaments ancrent aussi les protéines des canaux ioniques à leur place, par l'intermédiaire d'une protéine de liaison, l'ankyrine, afin de faciliter la conduction nerveuse.

Lorsque les cellules sont endommagées, seul le réseau de microfilaments intermédiaires (mais ni les réseaux de microtubules, ni le réseau d'actine) se collabe pour constituer une boule périnucléaire associée aux protéines cellulaires anormales ou altérées. Il est possible que dans cette situation, les filaments intermédiaires agissent comme un filet pour envelopper d'un cocon, en un seul endroit, les constituants cellulaires endommagés, pour les éliminer ultérieurement par protéolyse. Après le rétablissement de la cellule, le réseau de filaments intermédiaires se dilate à nouveau.

Ces phénomènes se produisent notamment dans les cellules hépatiques, en réponse à des abus continuels d'alcool, lorsque les faisceaux collabés de filaments intermédiaires de cytokératine (hyaline de Mallory) s'accumulent.

Dans le noyau, les lamines nucléaires forment un réseau perpendiculaire sur la face interne de l'enveloppe nucléaire ; ce réseau agit probablement avec d'autres protéines de liaison sur l'organisation du noyau. La spécificité de distribution des filaments intermédiaires peut être utilisée pour la caractérisation histologique des types cellulaires, en employant des réactions immunohistochimiques pour les divers filaments. Ceci s'avère particulièrement utile lorsque de petits échantillons de cellules cancéreuses doivent être examinés pour en déterminer l'origine.

La détection de cytokératine est fortement en faveur d'une origine épithéliale, tandis que la présence de desmine suggèrera une origine musculaire et que la protéine gliale fibrillaire acide (GFAP) ne s'observera que dans des tumeurs typiques du système nerveux central.



- les microfilaments sont constitués d'actine et jouent un rôle dans le mouvement cellulaire et la stabilisation de la membrane ;
- les microtubules sont constitués de tubuline et jouent un rôle dans le transport cellulaire, en amarrant les systèmes membranaires internes ;
- les filaments intermédiaires sont faits de protéines qui varient d'un type cellulaire à l'autre ; ils jouent un rôle dans l'union de cellules isolées à l'intérieur d'unités structurales.

Filaments intermédiaires	Localisation
cytokératine	cellules épithéliales
desmine	muscles (lisse et strié)
protéine fibrillaire gliale acide (GFAP)	astrocytes
neurofilaments	neurones
lamine nucléaire	noyaux de toutes les cellules
vimentine	nombreux tissus mésodermiques

Fig. 2.23 Filaments intermédiaires.

INCLUSIONS CELLULAIRES ET PRODUITS D'ACCUMULATION

La lipofuscine est surtout composée de phospholipides et témoigne de l'usure cellulaire.

Elle apparaît dans le cytoplasme sous forme d'une substance granulaire, de couleur brun orangé, limitée par une membrane. La lipofuscine dérive des corps résiduels contenant un mélange de phospholipides résultant de la dégradation cellulaire, et on la qualifie souvent de pigment d' "usure ", puisqu'elle augmente dans les cellules vieillies. Elle est particulièrement répandue dans les tissus des personnes âgées, notamment les cellules nerveuses, myocardiques et hépatiques.

Les lipides s'accumulent dans des vacuoles dépourvues de membrane.

Ils apparaissent dans le cytoplasme sous forme de grands espaces clairs (l'inclusion en paraffine dissout en effet les graisses). Si on effectue des coupes en congélation, la graisse peut être visualisée par certains colorants. Les grandes vacuoles lipidiques sont un caractère particulier des cellules de stockage des lipides, appelées adipocytes (voir Fig. 4.19). Les lipides s'accumulent également dans certaines cellules, hépatiques par exemple, en réponse à des altérations métaboliques liées le plus souvent à l'ingestion d'alcool.

Le glycogène donne un aspect pâle et vacuolisé aux cellules.

C'est un polymère et un produit de stockage du glucose qui forme des granules dans le cytoplasme. Les demandes d'énergie sont satisfaites par la conversion du glycogène en glucose.

Dans certaines cellules, la présence de grandes quantités de glycogène provoque une coloration pâle ou une vacuolisation apparente du cytoplasme. On peut colorer le glycogène par le PAS.

DIVISION CELLULAIRE

La division de la cellule, aboutissant à sa croissance et à son renouvellement, s'effectue selon le processus de la mitose.

Le développement est caractérisé essentiellement par la capacité de division et de reproduction des cellules. De plus, la mort ou la perte de cellules chez l'adulte doit être compensée par l'apparition de nouvelles cellules.

Les cellules se reproduisent en dupliquant leurs constituants et en se divisant en deux cellules filles. Les étapes aboutissant à la réplication d'une cellule constituent le cycle cellulaire (Fig. 2.24). Les phases de la division cellulaire sont visibles au microscope et comprennent la duplication du cytoplasme, la réplication de l'ADN, la répartition de l'ADN cellulaire dans deux zones séparées (mitose, Fig. 2.25 et 2.26) et, finalement, la division de la cellule (cytokinèse).

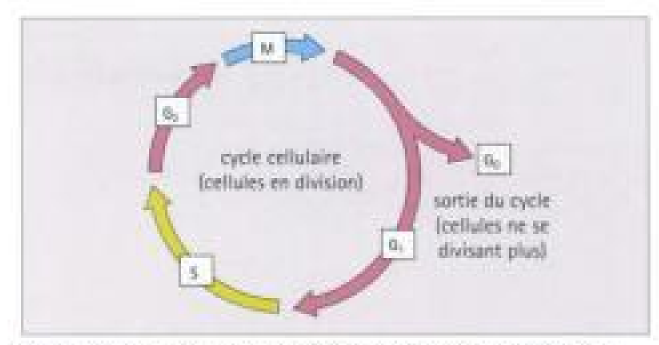


Fig. 2.24 Les cellules peuvent entrer dans une phase de prolifération au cours de laquelle elles se divisent. Les cellules qui quittent le cycle sont dites en phase G_0.

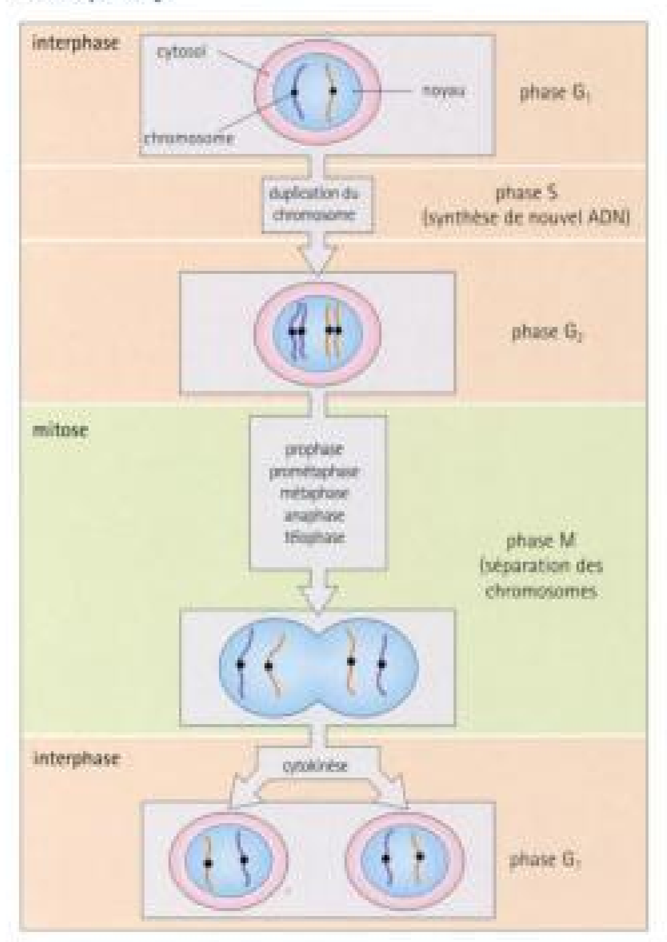


Fig. 2.25 Le cycle cellulaire.
L'ADN cellulaire n'est répliqué que pendant une certaine phase de la croissance des cellules qui a été divisée en plusieurs étapes.
Les cellules qui ne se divisent pas sont les cellules quiescentes ou cellules G_0, tandis que les cellules G_1 viennent de commencer une période de croissance. La phase S correspond à une synthèse active d'ADN et, à la phase G_2, il y a un double jeu d'ADN cellulaire et les cellules sont au repos en attendant la division. La phase M correspond à la mitose qui comporte cinq stades.
Dans la plupart des tissus, seule un faible proportion des cellules entre dans le cycle cellulaire, la majorité des cellules étant des cellules différenciées à la phase G_0. Les cellules souches peuvent être à la phase G_0 et ne réintégrer le cycle cellulaire qu'au besoin, par exemple en cas de mort cellulaire.

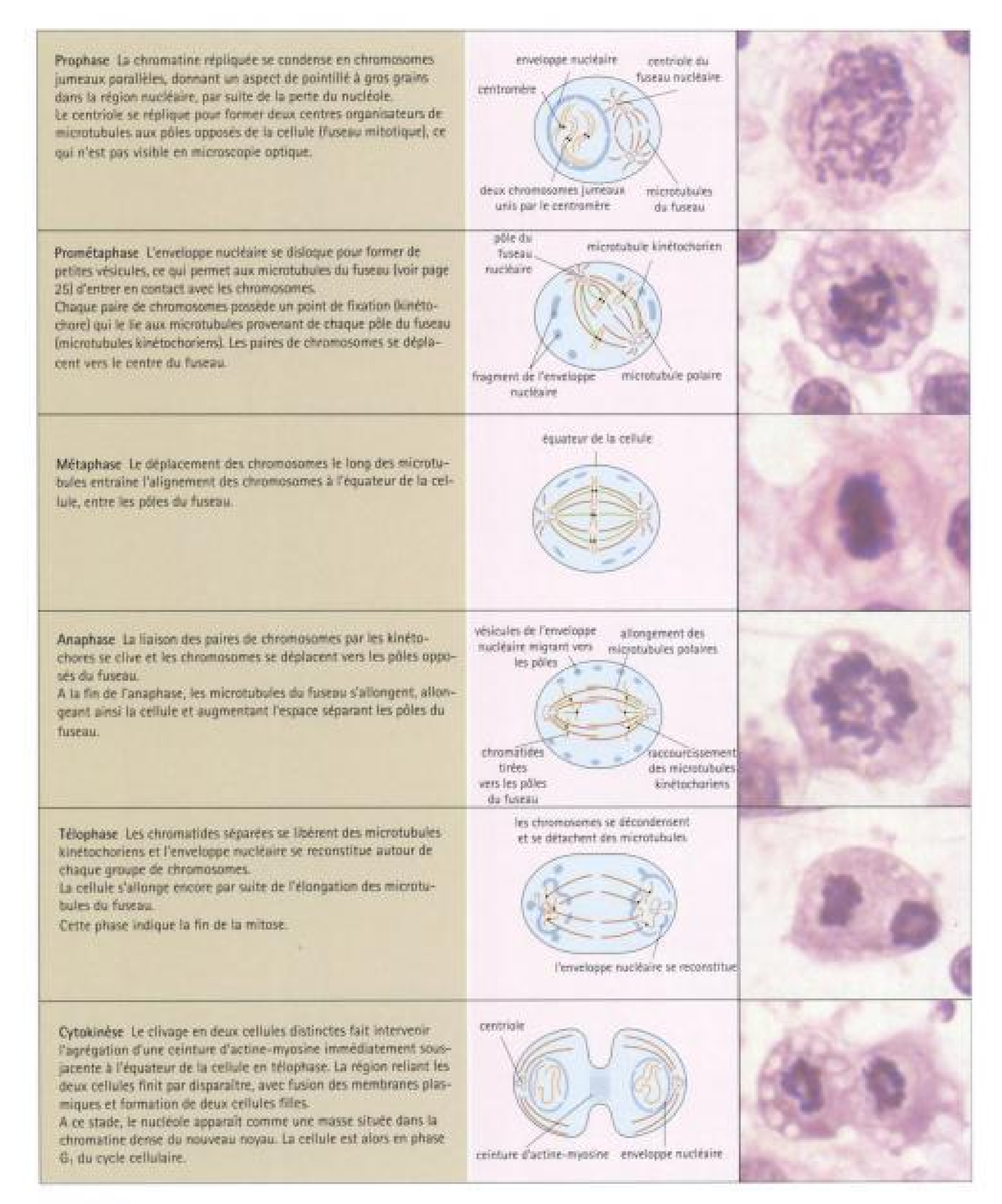


Fig. 2.26 Mitose.

On distingue plusieurs populations cellulaires en fonction de leur aptitude à se diviser.

Chez l'adulte, toutes les cellules ne sont pas aptes à se diviser :

- les **populations cellulaires statiques** sont des cellules qui ne peuvent pas se diviser à l'intérieur d'un tissu mature ;
- les **populations cellulaires stables** ne se divisent normalement pas ;
- les **populations cellulaires dynamiques** se divisent normalement de façon constante.

Les cellules nerveuses ou cardiaques, par exemple, se divisent et forment les tissus correspondants au cours de l'embryogénèse. Ensuite, elles ne se divisent plus. Les populations cellulaires stables, par exemple les cellules hépatiques, ne se divisent que pour remplacer les cellules détruites par une maladie. Les cellules de la peau et de l'intestin sont des cellules dynamiques qui se renouvellent constamment pour remplacer les cellules mortes. Les cellules sanguines ont une durée de vie courte et sont constamment renouvelées.

Les cellules souches sont des cellules qui se divisent sans se différencier, pour assurer le renouvellement de cellules plus spécialisées.

Certaines cellules restent peu différenciées, constituant un pool de cellules pour le renouvellement de populations cellulaires plus spécialisées. On les appelle des cellules souches et on sait à présent qu'elles sont indispensables au renouvellement permanent des populations cellulaires dynamiques. On pense que plusieurs types de populations cellulaires dynamiques proviennent de cellules souches communes : par exemple, les différentes cellules sanguines naissent probablement d'une cellule souche hématopoïétique commune et les cellules souches des entérocytes donnent probablement naissance aux divers types cellulaires du revêtement intestinal.

Deux types cellulaires peuvent résulter de la division des cellules souches : de nouvelles cellules souches qui préservent leur effectif en restant indifférenciées, et des cellules qui se différencient vers une lignée cellulaire particulière, mais peuvent encore se diviser au cours de ce qu'on appelle des divisions d'amplification.

Une cellule souche doit se reproduire elle-même chaque fois qu'elle se divise afin de maintenir la population de cellules souches.

La division cellulaire aboutissant à la production des gamètes pour la reproduction obéit au mécanisme de la méiose.

Les cellules somatiques (n'intervenant pas dans la fécondation) possèdent deux jeux de chromosomes homologues provenant des gamètes maternel et paternel au moment de la fécondation ; elles sont, pour cela, dites **diploïdes** (2n).

Les cellules germinales (ovocyte et spermatozoïde), destinées à fusionner au cours de la fécondation pour produire un embryon, n'ont que la moitié des chromosomes homologues ; ce sont des cellules **haploïdes** (n). Leur production est assurée par une division cellulaire particulière, la **méiose**.

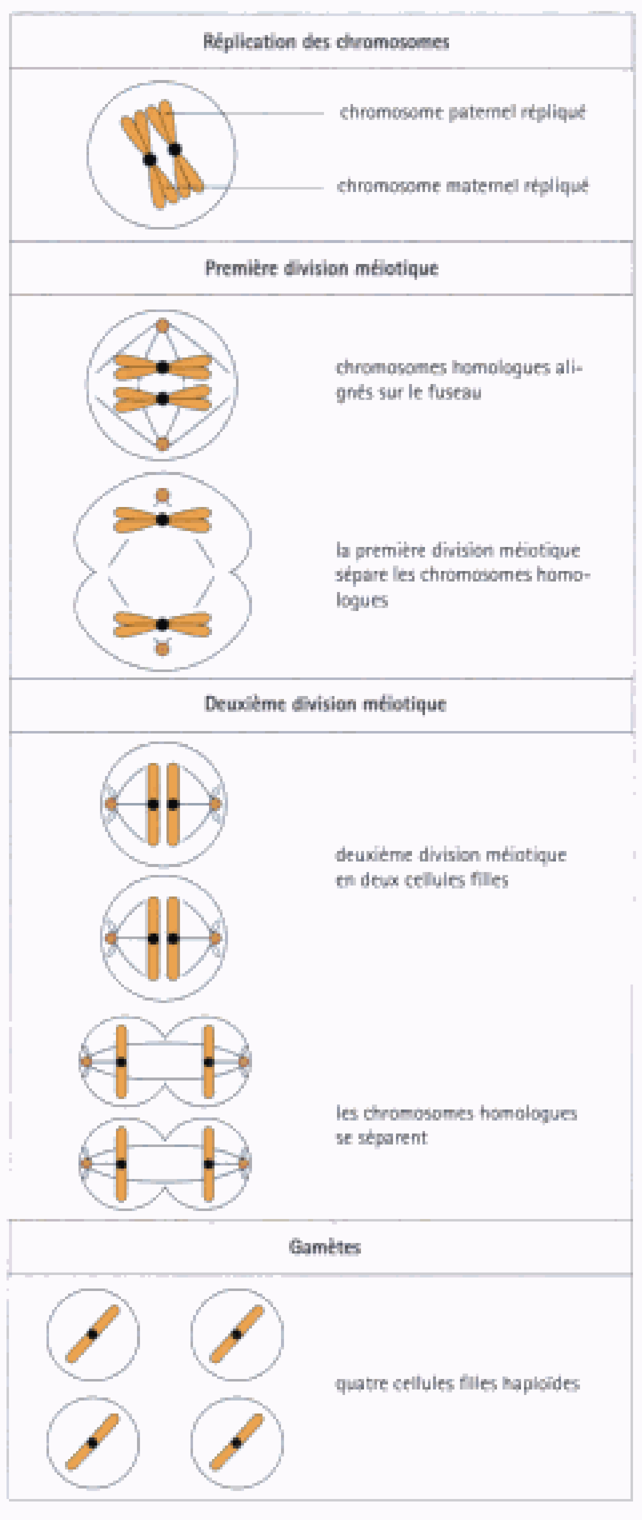
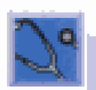


Fig. 2.27 Méiose.
La méiose produit quatre cellules filles, chacune ayant la moitié des chromosomes homologues (haploïdes).

Dans la méiose (Fig. 2.27), les chromosomes homologues s'apparient dans le fuseau mitotique après la phase S du cycle cellulaire (Voir Fig. 2.25), le chromosome maternel se fixant à un pôle du fuseau et le chromosome paternel au pôle opposé. La distribution de chaque chromosome maternel et paternel à un pôle ou un autre est aléatoire.

Dans la mitose, les chromosomes homologues, à l'inverse, ne s'alignent pas en travers du fuseau. Ainsi, dans la méiose, les chromosomes homologues maternels et paternels se répartissent aux pôles opposés du fuseau au cours de la première division méiotique. Ensuite une deuxième division, identique à une division mitotique (voir Fig. 2.26), sépare les chromosomes dupliqués. Quatre noyaux fils, contenant chacun un jeu de chromosomes, sont issus de la méiose.



MÉDICAMENTS ANTI-CANCEREUX

De nombreux médicaments utilisés dans le traitement du cancer agissent spécifiquement sur le cycle cellulaire (voir Fig. 2.24), dans le but de détruire les cellules qui se divisent anormalement.

Malheureusement, ces médicaments agissent également sur les cellules normales et ont des effets nuisibles, particulièrement sur les populations cellulaires dynamiques (voir ci-dessus) dont une forte proportion est engagée dans le cycle cellulaire.

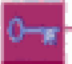
Ainsi, la production des cellules sanguines, des cheveux et des cellules épithéliales est perturbée par l'administration de ces médicaments.

MORT CELLULAIRE

La mort cellulaire programmée est un moyen physiologique de contrôle de la division cellulaire.

Dans de nombreux tissus en réplication, et notamment au cours de l'embryogénèse, le contrôle de la population cellulaire inclut le contrôle du pourcentage de cellules qui vont mourir. Les cellules normales ont besoin d'un équilibre de signaux pour rester en vie. En l'absence d'un équilibre correct, certains gènes sont réprimés, ce qui provoque une destruction assez soigneusement contrôlée de la cellule. En raison du contrôle génétique de ce mécanisme, on peut parler d'une mort programmée, qui contraste avec la mort cellulaire que l'on observe dans de nombreuses maladies ou qui est due à des stimulations pathologiques.

La forme la plus importante de mort cellulaire programmée est l'**apoptose**. Dans ce mécanisme, les cellules se fragmentent et sont absorbées par les cellules adjacentes (Fig. 2.28).



HISTOLOGIE PRATIQUE

Certains principes généraux se révèlent fort utiles lorsqu'on observe des cellules sur des préparations cytologiques ou sur des coupes de tissus, afin d'évaluer l'activité cellulaire.

NOYAU

Une cellule métaboliquement inactive possède un noyau compact, arrondi, qui se colore de façon intense puisque peu de chromatine est transcrite. Il n'y a pas de nucléole visible puisque la production de ribosomes est minime.

Une cellule synthétisant des protéines montre un noyau peu coloré, volumineux, contenant des nucléoles volumineux ou multiples, reflétant une transcription active de la chromatine. Des modifications nucléaires analogues sont évidentes dans les cellules qui se multiplient activement (Fig. 2.25).

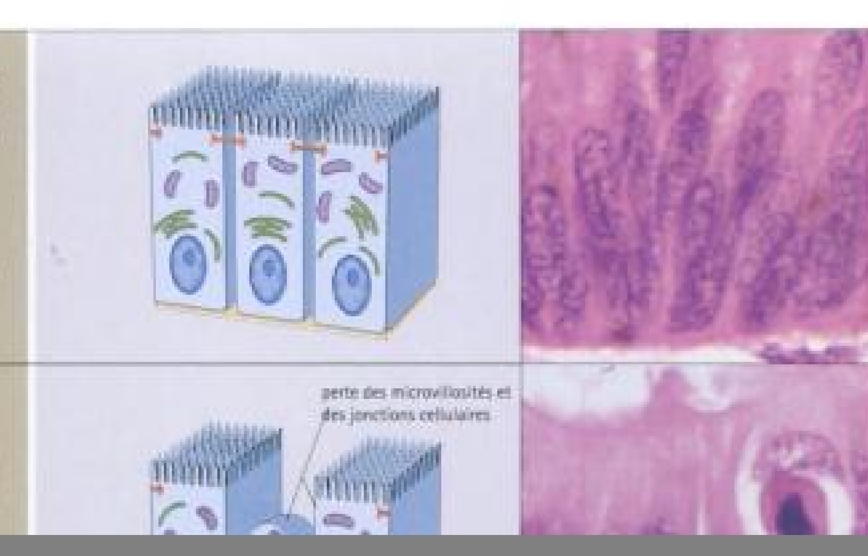
Une cellule morte a un noyau contracté, apparaissant sous forme d'une masse amorphe compacte, intensément colorée. Cette masse se fragmente ensuite en particules séparées et se lyse complètement, laissant la cellule dépourvue de tout noyau visible.

CYTOPLASME

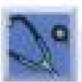
L'examen du cytoplasme cellulaire doit se centrer sur l'étude de l'intensité et de la distribution des éléments acidophiles (roses) et basophiles (violets). Un cytoplasme granulaire très coloré en rose contient une accumulation d'organites qui prennent le colorant acide, habituellement des mitochondries ou des grains de sécrétion (par exemple, des grains de neurosécrétion ou des granulations spécialisées, comme celles des leucocytes).

Une teinte violette diffuse du cytoplasme indique la présence d'ARN cytoplasmique sous la forme de ribosomes, révélant ainsi une production active de protéines. Des zones étendues non colorables sont généralement de volumineuses vacuoles de sécrétion, comme on en voit dans les cellules sécrétant du mucus, ou des vacuoles lipidiques dans certains types cellulaires.

Les cellules normales sont disposées en contact étroit les unes avec les autres et sont unies par des jonctions cellulaires. Au début du processus d'apoptose, il y a synthèse d'enzymes nécessaires à la dégradation de la cellule, sans modification structurale. Cette phase est appelée amorce. De nombreuses cellules sont amorcées pour l'apoptose et ne survivent qu'en présence d'un facteur trophique spécifique.



Les cellules apoptotiques perdent leur spécialisation et leurs jonctions de surface et se rétractent. La chromatine se condense sous la membrane nucléaire. Contrairement à ce qui se passe lors de la nécrose, les organites cellulaires restent normaux. Les endonucléases



MODIFICATIONS NUCLÉAIRES DANS LE CANCER

Une cellule contenant un noyau très volumineux par rapport à la quantité de cytoplasme est généralement en cours de division. Les cellules qui ont un nucléole de taille anormale font soupçonner une transformation néoplasique. Par exemple, les cellules à la surface du col utérin doivent avoir de petits nucléoles; leur développement excessif fait évoquer un cancer. Dans chaque type de cellule particulier, tous les noyaux des cellules adjacentes doivent avoir à peu près la même taille et les mêmes caractères de colorabilité. Dans le cancer, les noyaux sont de taille et de forme variables (pléomorphisme nucléaire) et montrent couramment une chromatine fortement colorée, distribuée en masses compactes (hyperchromatisme nucléaire).



CYTOLOGIE DIAGNOSTIQUE

La cytologie, c'est-à-dire l'étude de la morphologie des cellules, est une spécialité médicale importante. Son but est de poser le diagnostic de maladies par l'examen d'un petit nombre de cellules.

On obtient les cellules des malades par raclage de la surface des épithéliums (par exemple, col utérin ou épithélium gastrique), par ponction-aspiration de tissus solides à l'aide d'une aiguille, ou en récoltant les cellules dans les liquides de l'organisme tels l'expectoration ou l'urine.

L'objectif est de déceler des anomalies de structure cellulaire typiques d'une maladie. En médecine clinique, l'aspect le plus important est la reconnaissance des signes qui annoncent le développement d'un cancer (changements néoplasiques).



1. LA MEMBRANE CELLULAIRE
   (a) est constituée d'une bicouche lipidique
   (b) contient des protéines qui n'ont qu'un rôle enzymatique
   (c) entoure le noyau d'une couche simple
   (d) entoure les ribosomes à l'intérieur de la cellule
   (e) est stabilisée par des vésicules provenant de l'appareil de Golgi

2. LES MITOCHONDRIES
   (a) se répliquent indépendamment de la cellule
   (b) sont le site principal de la phosphorylation oxydative
   (c) possèdent une membrane externe très imperméable
   (d) ont une morphologie variable selon les types cellulaires
   (e) contiennent leur propre matériel génétique

3. LES LYSOSOMES
   (a) ont une membrane H^+/ATPase capable de maintenir un environnement acide
   (b) les enzymes contenues dans les lysosomes sont également présentes dans les peroxysomes
   (c) des vésicules transportent les hydrolases acides de l'appareil de Golgi vers les lysosomes
   (d) la fusion d'un endosome avec une vésicule à hydrolases acides constitue un endolysosome
   (e) les maladies du stockage lysosomal sont dues à un manque d'enzymes lysosomales spécifiques conduisant à l'accumulation d'un produit métabolique

4. DANS LES CELLULES EN DIVISION
   (a) la membrane nucléaire est fragmentée lors de la séparation des chromosomes
   (b) le nucléole est impliqué dans la synthèse des ribosomes et est bien visible dans les cellules en division
   (c) la prophase et la métaphase se produisent toutes les deux lors de la phase S du cycle cellulaire
   (d) les cellules filles qui dérivent de la méiose sont haploïdes
   (e) le contrôle de la population cellulaire en excès est réalisé par le processus d'apoptose.

3. Cellules épithéliales

INTRODUCTION

Les cellules épithéliales sont des constituants spécialisés de nombreux organes. Elles ont en commun des caractères structuraux, notamment leur disposition en feuillets cohésifs, mais possèdent des fonctions variées, liées à de multiples adaptations spécifiques. Beaucoup de leurs propriétés physiques résultent de leur attachement les unes aux autres par différents types de jonctions cellulaires. Les fonctions spécialisées des cellules épithéliales impliquent à la fois des modifications structurales de leur surface et des modifications internes les rendant aptes à fabriquer et à sécréter un produit.

Les cellules épithéliales sont spécialisées dans l'absorption et la sécrétion ; elles peuvent aussi jouer un rôle de barrière.

Les cellules épithéliales sont étroitement juxtaposées pour constituer des feuillets cohésifs, appelés épithéliums, qui ont pour fonctions principales :

- le revêtement des différentes surfaces de l'organisme, comme par exemple la peau, le tube digestif ou les canaux excréteurs ;
- la constitution d'unités fonctionnelles de glandes sécrétoires comme les glandes salivaires et le foie.

Les épithéliums se caractérisent par :

- des mécanismes d'adhésion cellulaire amarrant le cytosquelette de chaque cellule épithéliale à ses voisines ;
- des mécanismes d'adhésion amarrant les cellules épithéliales aux constituants de la matrice extracellulaire sous-jacente ou de voisinage.

Leurs modifications de surface leur permettent de remplir des rôles spécifiques d'absorption, de sécrétion ou de barrière (voir p. 39-47).

La classification des cellules épithéliales est fondée sur leur forme et leur disposition.

La nomenclature et la classification traditionnelle des différents types d'épithéliums reposent essentiellement sur la forme et la disposition de leurs cellules en microscopie optique et tiennent peu compte de leur spécialisation fonctionnelle. Mais, à la lumière de la biologie cellulaire, cette nomenclature semble aujourd'hui plutôt simpliste.

Traditionnellement, les épithéliums se classent en trois groupes principaux :

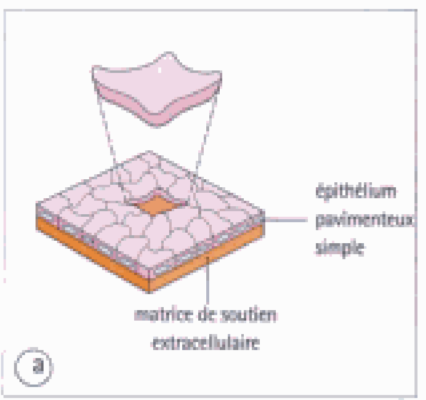
- **pavimenteux** (cellules aplaties, plus larges que hautes, Fig. 3.1)
- **cubiques** (hauteur et largeur égales, Fig. 3.2)
- **cylindriques** (cellules deux à cinq fois plus hautes que larges, Fig. 3.3).

Par ailleurs, les cellules épithéliales se disposent soit en une seule couche dans laquelle toutes les cellules sont en contact avec la matrice extracellulaire sous-jacente (épithélium simple), soit en plusieurs couches dont seule la plus profonde est en contact avec la matrice extracellulaire (épithélium stratifié, Fig. 3.4) .

L'épithélium pseudostratifié (Fig. 3.5) apparaît constitué de plusieurs couches, mais chaque cellule reste en contact avec la matrice extracellulaire. L'épithélium transitionnel est un type particulier d'épithélium pseudostratifié, spécifique du revêtement du tractus urinaire (voir chapitre 15). Il prend l'aspect pavimenteux ou cylindrique en fonction de son degré d'étirement.

Enfin, on différencie les épithéliums selon leur fonction de revêtement ou glandulaire.

Cette classification traditionnelle a des limites. Dans le passé, on accordait beaucoup d'importance à la distribution des différents types morphologiques d'épithéliums et aux termes " simple " ou " stratifié ", " glandulaire " ou " de revêtement ", ce qui peut paraître aujourd'hui désuet.



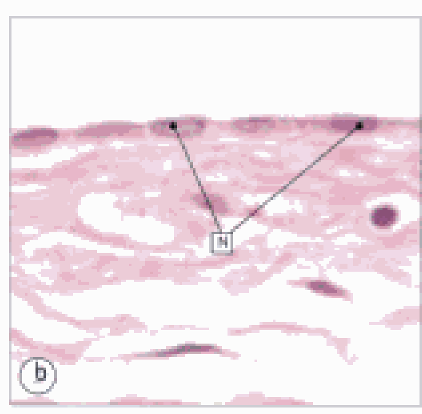
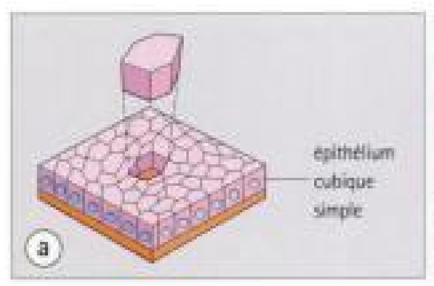


Fig. 3.1 Epithélium pavimenteux simple.
ⓐ Un épithélium pavimenteux simple est constitué d'une seule assise de cellules plates.
ⓑ Sur les coupes histologiques, les noyaux (N) apparaissent aplatis dans le même sens que les cellules dont les limites cytoplasmiques sont floues. Le terme de pavimenteux s'applique à tout épithélium simple aplati, mais il est en fait rarement utilisé car on lui préfère souvent un nom plus spécifique. Ainsi l'épithélium aplati qui borde les cavités vasculaires est appelé endothélium et celui qui tapisse les cavités pleurales et péritonéale, mésothélium.

En effet, par exemple, même si deux épithéliums sont cubiques, leurs fonctions et leur physiologie peuvent être si différentes que l'on ne peut les considérer comme équivalents.

Cependant, à condition que l'on comprenne bien ses limites, cette classification morphologique des épithéliums reste utile au plan descriptif.

Les termes classiques sont utilisés dans ce livre pour décrire les épithéliums, mais on précisera toujours leur fonction.



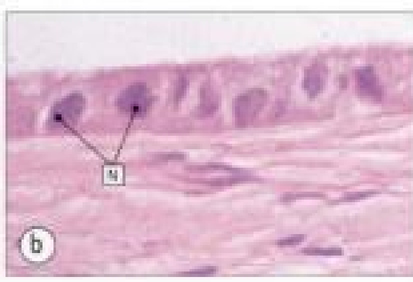
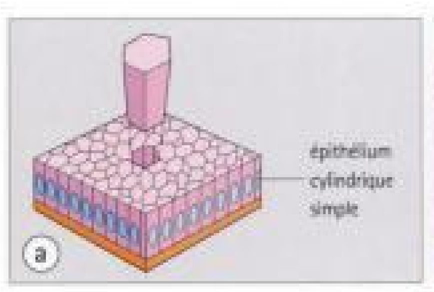


Fig. 3.2 Épithélium cubique simple.
ⓐ Un épithélium cubique simple est constitué d'une seule assise de cellules, aussi hautes que larges.
Noter qu'elles ne sont pas strictement cubiques.
ⓑ Sur les coupes histologiques, chaque cellule possède habituellement un noyau central (N).



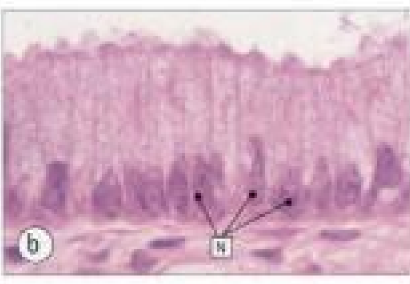
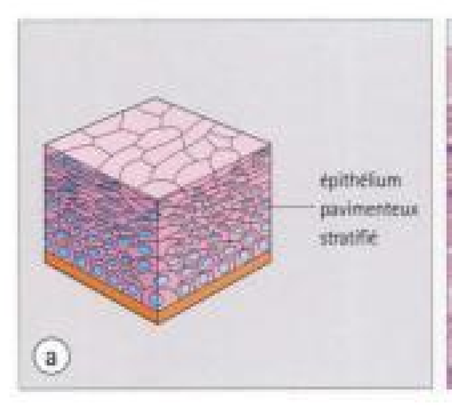


Fig. 3.3 Épithélium cylindrique simple.
ⓐ Un épithélium cylindrique simple est constitué d'une seule assise de cellules, deux à cinq fois plus hautes que larges.
ⓑ Sur les coupes histologiques, les noyaux (N) des cellules cylindriques sont situés dans la région basale et disposés en une couche ordonnée.



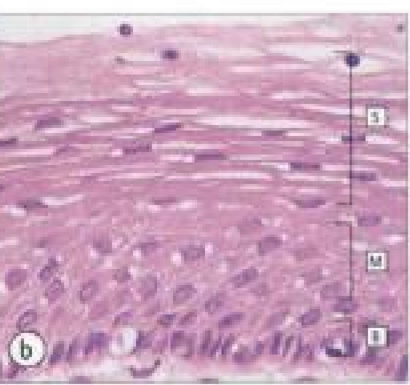


Fig 3.4 Épithélium pavimenteux stratifié ou épithélim malpighien.
ⓐ Un épithélium stratifié est constitué de plusieurs assises de cellules dont les plus superficielles ne sont pas en contact avec la matrice extracellulaire sous-jacente.
ⓑ Cet épithélium stratifié est dit pavimenteux en raison de l'aspect aplati (pavimenteux) des cellules les plus superficielles (S). Les cellules des couches basales (B) et moyennes (M) sont, en fait, pyramidales ou polygonales.

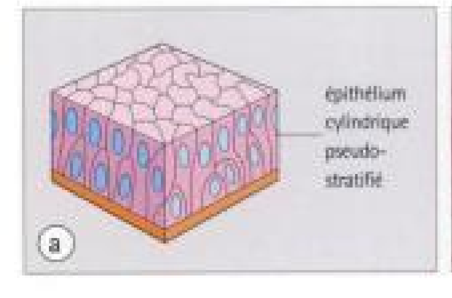




Fig. 3.5 Épithélium cylindrique pseudostratifié.
ⓐ Dans un épithélium pseudostratifié, plusieurs couches de noyaux peuvent laisser penser qu'il existe plusieurs couches cellulaires, mais en fait toutes les couches cellulaires sont en contact avec la matrice extracellulaire sous-jacente
ⓑ Sur les préparations histologiques de routine, on observe plusieurs couches de noyaux

JONCTIONS CELLULAIRES

Dans les épithéliums, des structures spécialisées assurent la jonction des cellules isolées pour constituer des unités fonctionnelles.

La cohérence structurale des épithéliums repose sur l'adhésion des cellules constitutives, à la fois entre elles et à la matrice extracellulaire.

Ces adhésions reposent sur deux systèmes principaux :

- des protéines membranaires qui jouent le rôle de molécules d'adhésion cellulaire ;
- des zones spécialisées de la membrane constituant des jonctions cellulaires.

Il existe trois types de jonctions cellulaires : les **jonctions serrées** qui constituent des barrières rendant imperméables les espaces extracellulaires, les **jonctions d'ancrage** qui lient des cellules pour augmenter la résistance mécanique, et les **jonctions communicantes** qui permettent le mouvement de molécules entre les cellules.

Les jonctions serrées attachent les cellules entre elles et maintiennent l'intégrité de l'épithélium en formant une barrière.

Les jonctions serrées (**tight junctions**) ont deux fonctions essentielles :

- prévention de la diffusion de molécules entre les cellules adjacentes, contribuant ainsi à la fonction de barrière des épithéliums ;
- prévention de la migration latérale des protéines membranaires spécialisées, permettant ainsi la délimitation et le maintien de territoires membranaires spécialisés.

La fonction d'occlusion est assurée par des protéines membranaires (Fig. 3.6) responsables de l'adhésion de cellules adjacentes. En microscopie électronique, une jonction serrée se présente comme une zone limitée d'apposition étroite de membranes cellulaires adjacentes. Les jonctions serrées sont particulièrement bien développées entre les cellules épithéliales bordant l'intestin grêle, où elles :

- empêchent les macromolécules digérées de passer entre les cellules ;
- limitent l'aire de membrane spécialisée dans l'absorption à la région apicale (superficielle) de la cellule, au contact de la lumière intestinale.

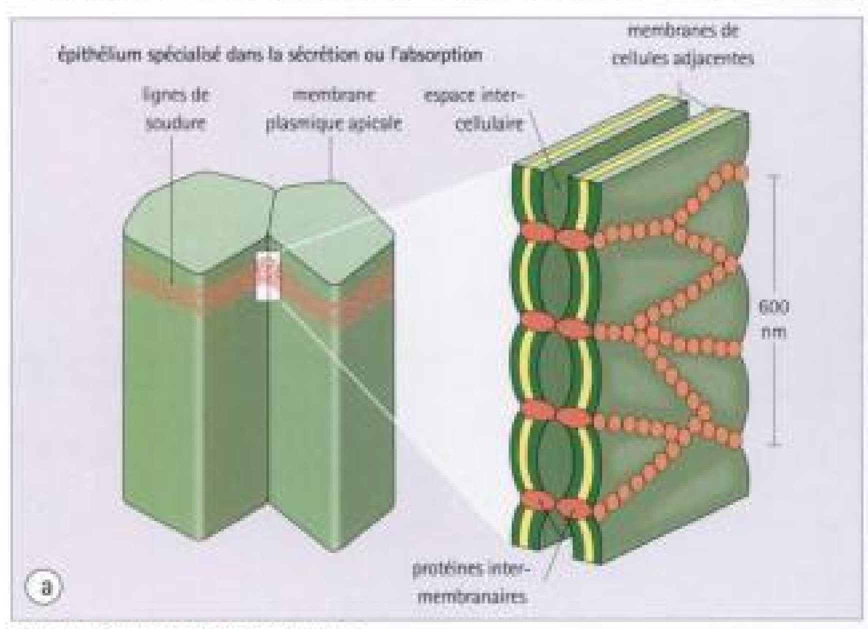
Les jonctions serrées sont également importantes dans les cellules assurant le transport actif d'une substance contre un gradient de concentration (le transport d'un ion par exemple). Dans ce cas, elles empêchent la diffusion rétrograde de la substance transportée (Fig. 3.7)

Les jonctions d'ancrage unissent les cytosquelettes des cellules aux cellules adjacentes et aux tissus sous-jacents.

Les jonctions d'ancrage confèrent une stabilité mécanique à des groupes de cellules, ce qui leur permet de fonctionner comme des unités cohésives.

Les réseaux de filaments d'actine interagissent avec deux types de jonctions distincts :

- les jonctions adhérentes relient les réseaux de filaments d'actine de cellules adjacentes (Fig. 3.9) ;
- les contacts en foyer relient le réseau de filaments d'actine d'une cellule à la matrice extracellulaire (Fig. 3.10).



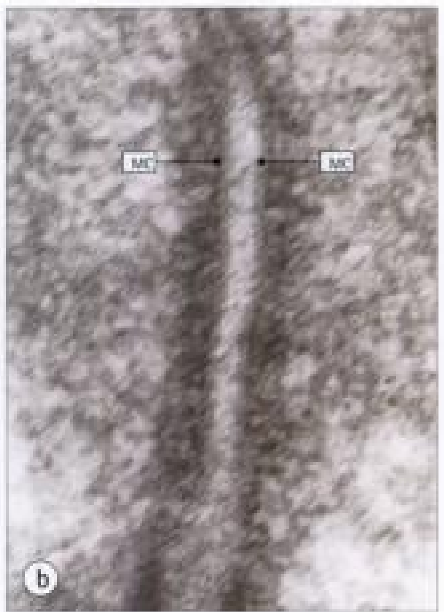


Fig. 3.6 Structure des jonctions serrées.

(a) Les jonctions serrées sont particulièrement visibles entre les cellules épithéliales qui jouent un rôle sécrétoire ou d'absorption. Une bande de jonction serrée scelle deux cellules adjacentes pour constituer une barrière. Les protéines membranaires qui constituent ces jonctions sont disposées en lignes sinueuses entrelacées (lignes de soudure) qui soudent les membranes de cellules adjacentes.

(b) Une jonction serrée apparaît en microscopie électronique comme une aire d'apposition étroite des membranes cellulaires (MC) correspondant au site des protéines d'attache membranaires.

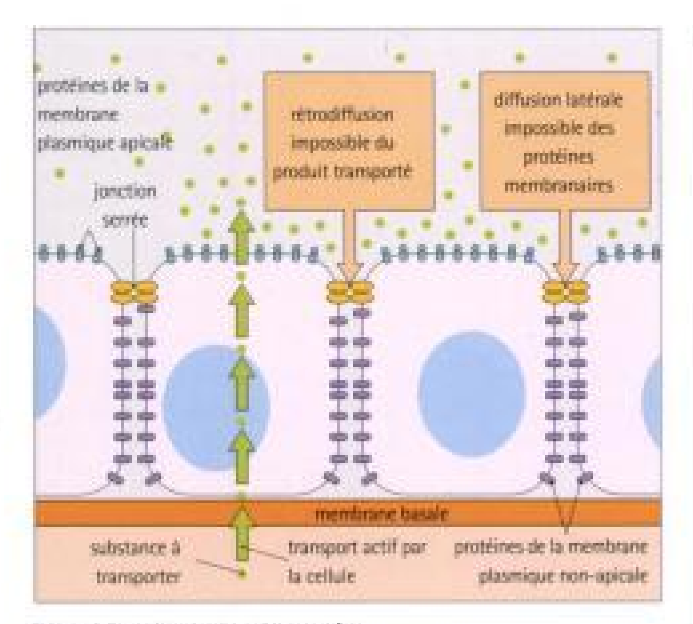


Fig. 3.7 Fonction des jonctions serrées.
Les cellules qui transportent des molécules contre un gradient de concentration possèdent des jonctions serrées pour empêcher la rétrodiffusion de la substance transportée.

Les jonctions serrées permettent, de plus, de concentrer des composants membranaires cellulaires spécialisés dans certaines aires, par exemple une protéine membranaire de transport dans la région apicale.Les jonctions serrées empêchent la migration des protéines membranaires spécialisées et permettent ainsi la constitution de domaines membranaires spécifiques.

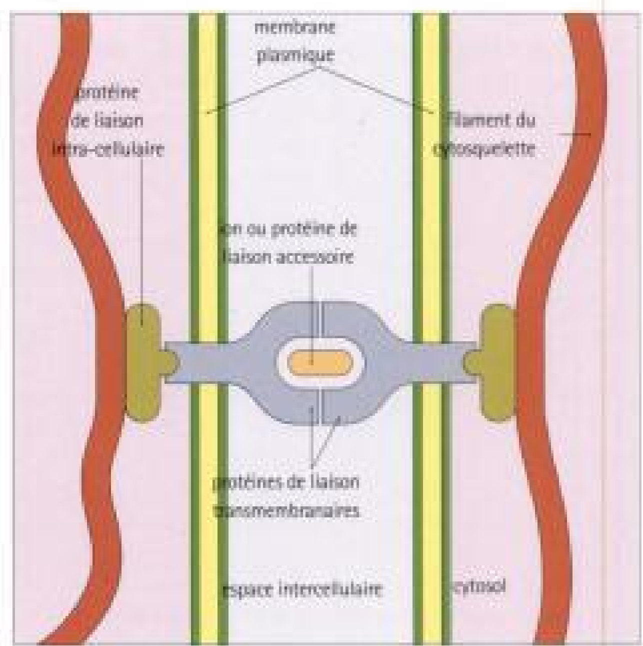


Fig. 3.8 Jonctions d'ancrage (structure générale).
Les filaments du cytosquelette de deux cellules adjacentes sont unis grâce à des protéines de liaison intracellulaires qui attachent les filaments à des protéines de liaison transmembranaires. Ces dernières peuvent interagir avec leurs homologues des cellules adjacentes. L'interaction extracellulaire peut se faire par l'intermédiaire de protéines extracellulaires ou d'ions tels que Ca_{2+}. A différents types de jonction d'ancrage correspondent différentes protéines transmembranaires et différentes protéines de liaison (parfois multiples).

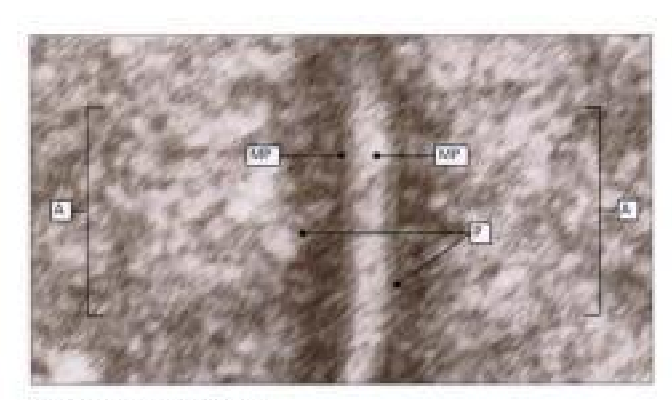


Fig. 3.9. Jonction adhérente.
Les filaments d'actine de cellules adjacentes sont unis par des protéines liant l'actine (alpha-actinine et vinculine) à une protéine transmembranaire qui appartient au groupe des glycoprotéines de surface intervenant dans les mécanismes d'adhérence cellulaire (**cadhérines**). C'est la cadhérine de type E qui intervient, en présence de Ca_{2+}, dans les jonctions adhérentes.

En microscopie électronique, la jonction adhérente apparaît sous forme d'une plaque floue (P), adjacente à la membrane plasmique (MP) ; elle est constituée d'un matériel dense aux électrons, correspondant à la localisation de l'alpha-actinine et de la vinculine où les filaments d'actine (A) s'insèrent. Le composant intercellulaire de jonction (c'est-à-dire les molécules adjacentes de cadhérine E et le Ca_{2+}) n'est pas visible, mais apparaît comme une zone claire entre deux membranes cellulaires adjacentes.

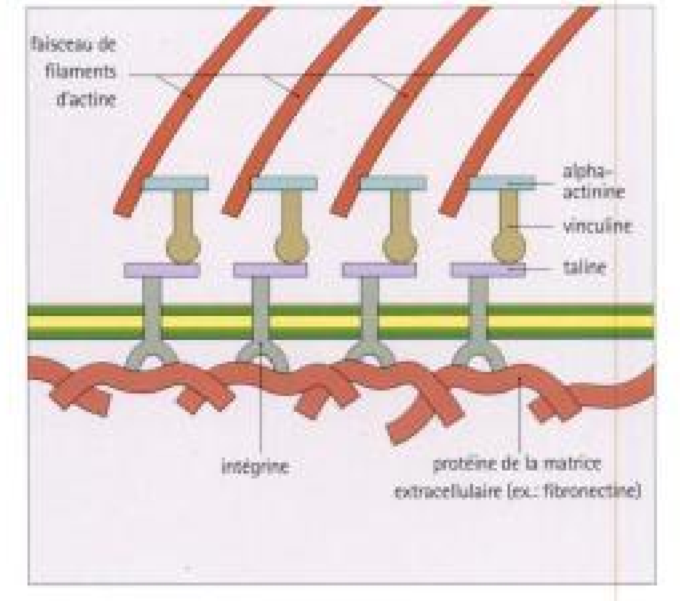


Fig 3.10 Contact en foyer.
Des faisceaux de filaments d'actine interagissent avec des protéines liant l'actine (alpha-actinine, vinculine et taline) pour s'attacher à des protéines de liaison transmembranaires correspondant à une classe de molécules d'adhérence cellulaire, appelées intégrines (voir Fig. 4.9).

De même, les réseaux de filaments intermédiaires sont reliés :
- par des desmosomes aux réseaux de filaments intermédiaires de cellules adjacentes (Fig. 3.11) ;
- par des hémidesmosomes à la matrice extracellulaire (Fig. 3.12).

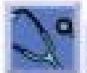
Les jonctions adhérentes sont plus fréquentes au voisinage de l'apex des cellules épithéliales cylindriques et cubiques adjacentes, où elles lient les faisceaux d'actine sous-membranaires comme une **ceinture d'adhésion**. Elles sont très développées dans les cellules bordant l'intestin grêle, où elles constituent une bande éosinophile visible en microscopie optique (**cadres épicellulaires**).

Au cours de l'embryogénèse, des jonctions de ce type transmettent le long des feuillets de cellules les forces motrices générées par les filaments d'actine. Elles jouent ainsi un rôle essentiel dans la plicature des feuillets épithéliaux lors de l'organogenèse précoce.

Les desmosomes confèrent une stabilité mécanique aux cellules épithéliales soumises à des contraintes de tension et de cisaillement; ils sont particulièrement bien développés dans l'épithélium pavimenteux stratifié cutané (épiderme).

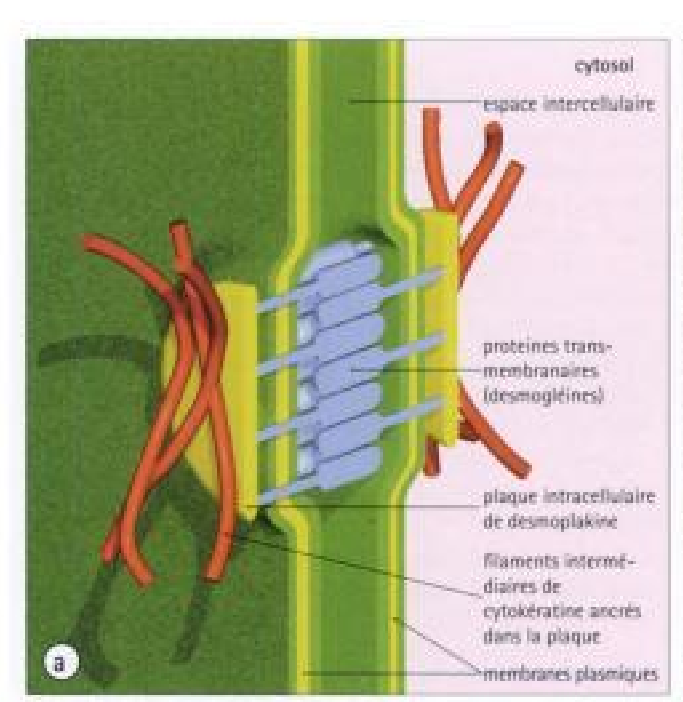
Les **desmosomes** sont tellement caractéristiques des cellules épithéliales que leur présence dans les tumeurs malignes peu différenciées indique leur origine épithéliale, par opposition aux tumeurs lymphoïdes ou des tissus de soutien.

Le terme de **complexe de jonction** correspond à l'association étroite de plusieurs types de jonctions, entre cellules épithéliales adjacentes; ils sont nécessaires au maintien de l'intégrité structurale et fonctionnelle de différents types de cellules épithéliales (Fig.3.13).



MALADIE DES JONCTIONS CELLULAIRES : LE PEMPHIGUS

Dans le pemphigus, l'organisme produit des anticorps anormaux dirigés contre les protéines formant les desmosomes de son propre épiderme, ce qui empêche l'adhérence normale des cellules (acantholyse). Les sujets atteints présentent un décollement cutané et des phlyctènes, du fait du dysfonctionnement des desmosomes des épithéliums pavimenteux stratifiés (épithéliums malpighiens). Des réactions immunohistochimiques peuvent être utilisées pour mettre en évidence les anticorps anormaux fixés dans l'espace intercellulaire entre les cellules épidermiques concernées.



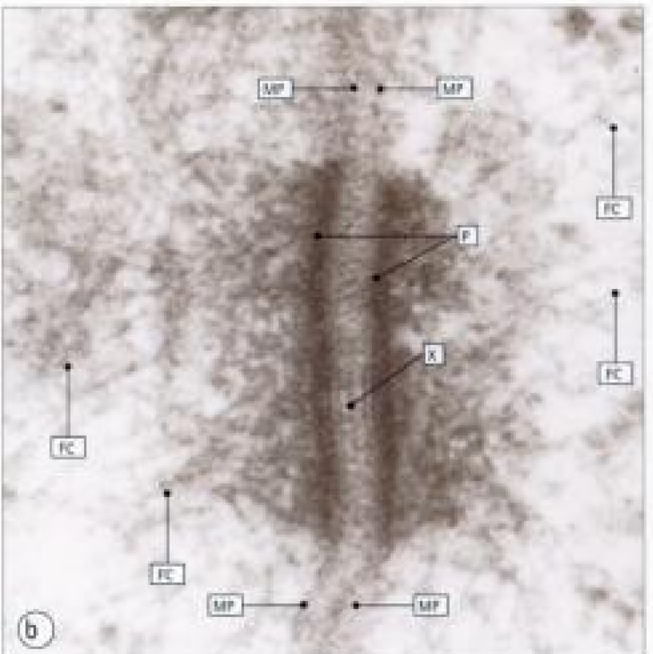
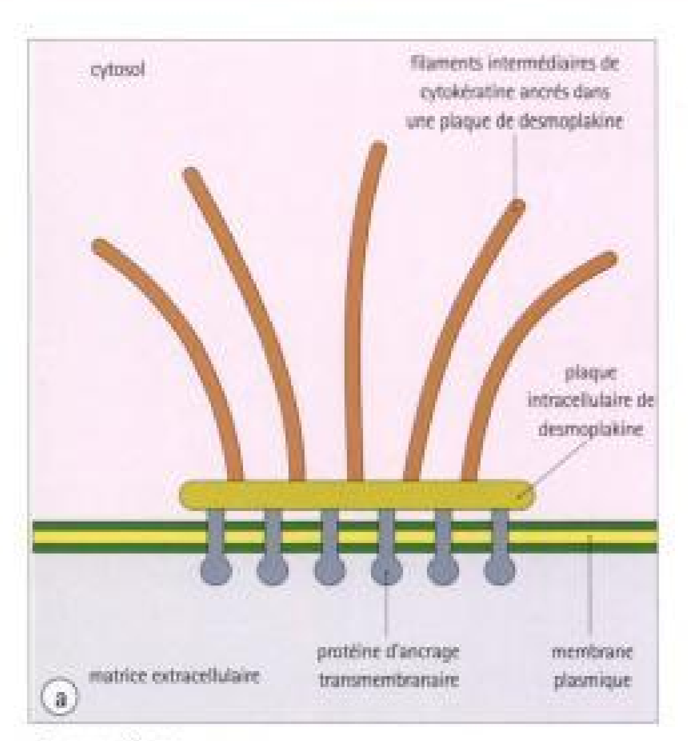


Fig 3.11 Desmosome.
ⓐ Chaque desmosome consiste en une plaque intracellulaire composée de plusieurs protéines de liaison (dont les principales sont les desmoplakines), dans laquelle les filaments intermédiaires de cytokératine (tonofilaments) s'insèrent. L'adhésion est sous la dépendance de protéines transmembranaires appelées desmogléines.

ⓑ Les plaques d'adhésion discoïdes (P), entre cellules adjacentes, apparaissent comme des zones denses aux électrons dans lesquelles s'insèrent les filaments de cytokératine (FC). Les membranes plasmiques (MP) entre les plaques d'adhésion sont séparées d'environ 300nm et, dans certains desmosomes, on peut voir dans l'espace intercellulaire une ligne dense aux électrons (X).



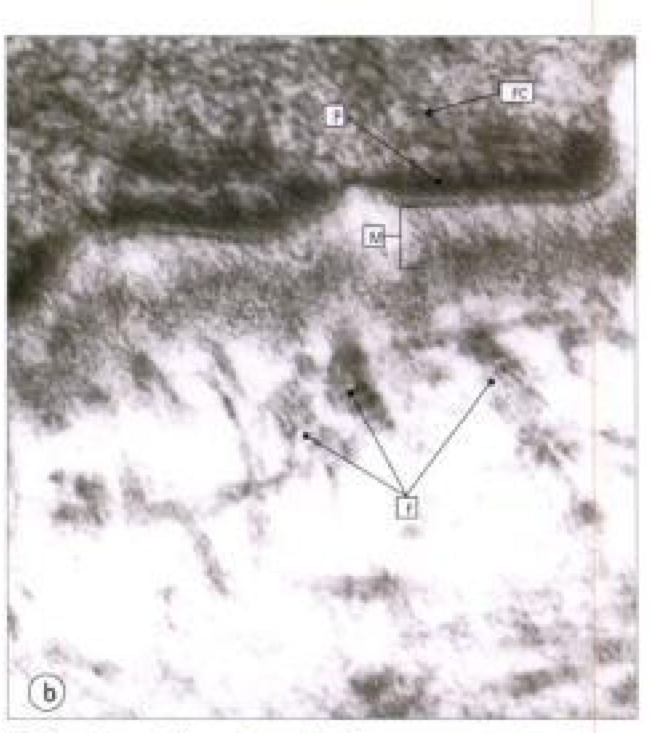


Fig. 3.12 Hémidesmosome.
(a) L'hémidesmosome est similaire au desmosome, sauf qu'il interagit avec la matrice extracellulaire et non avec le desmosome adjacent d'une autre cellule. Les filaments de cytokératine (tonofilaments) se terminent au niveau des hémidesmosomes, alors qu'ils traversent les desmosomes en suivant un trajet courbe. Les protéines des hémidesmosomes sont différentes de celles des desmosomes.

(b) En microscopie électronique, un hémidesmosome est constitué d'une plaque cytoplasmique dense (P), composée de protéines de liaisons intracellulaires, dont les desmoplakines, dans laquelle s'insèrent les filaments intermédiaires de cytokératine (FC). L'adhérence à la matrice extracellulaire (M) apparaît sous forme de fibrilles d'ancrage (F) composées de collagène de type VII.

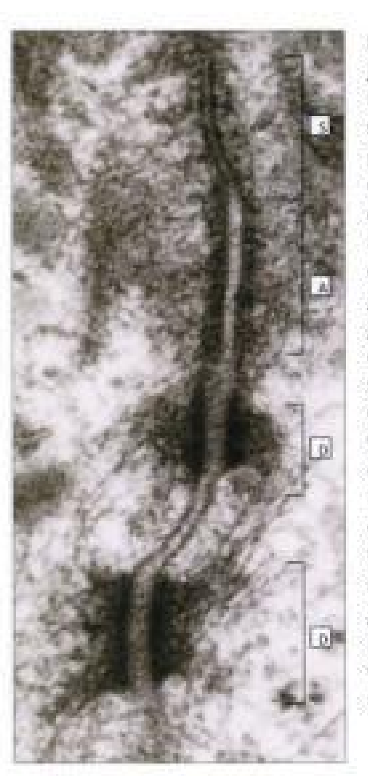


Fig. 3.13 Complexe de jonction.
Les complexes de jonction sont souvent observés à proximité de l'apex des cellules épithéliales cubiques ou cylindriques. Immédiatement sous l'apex cellulaire, le complexe de jonction comprend une jonction serrée (S) suivie d'une jonction adhérente (A), sous laquelle se situent des desmosomes (D). Cette coupe montre des cellules de revêtement de l'intestin grêle où de tels complexes de jonction sont bien développés. Dans les autres épithéliums, où les jonctions serrées ne sont pas particulièrement nécessaires, de si volumineux complexes sont inhabituels.

Les jonctions communicantes permettent la communication directe de cellule à cellule.

Les jonctions communicantes (gap junctions) permettent la diffusion sélective de molécules de cellule à cellule et ainsi la communication directe entre cellules adjacentes (Fig 3.14). Les jonctions communicantes sont normalement peu abondantes dans la plupart des épithéliums chez l'adulte mais elles sont très nombreuses pendant l'embryogenèse, où elles jouent probablement un rôle dans l'organisation spatiale des tissus en développement. Les jonctions communicantes sont également nombreuses dans les cellules cardiaques et musculaires lisses, où elles transmettent des signaux mis en jeu dans la progression de la contraction d'une cellule à l'autre.

La membrane basale rattache les cellules épithéliales aux tissus sous-jacents.

L'adhésion des cellules épithéliales aux tissus de soutien sous-jacents, au niveau des hémidesmosomes et des contacts en foyer, est liée à l'existence d'une couche spécialisée de constituants matriciels extracellulaires, la membrane basale (voir Fig. 4.11). La membrane basale contient une forme particulière de protéine matricielle appelée collagène de type IV, synthétisée par les cellules épithéliales. En microscopie optique, la membrane basale apparaît seulement comme une structure linéaire à la base de l'épithélium. Elle peut être mise en évidence par le PAS.

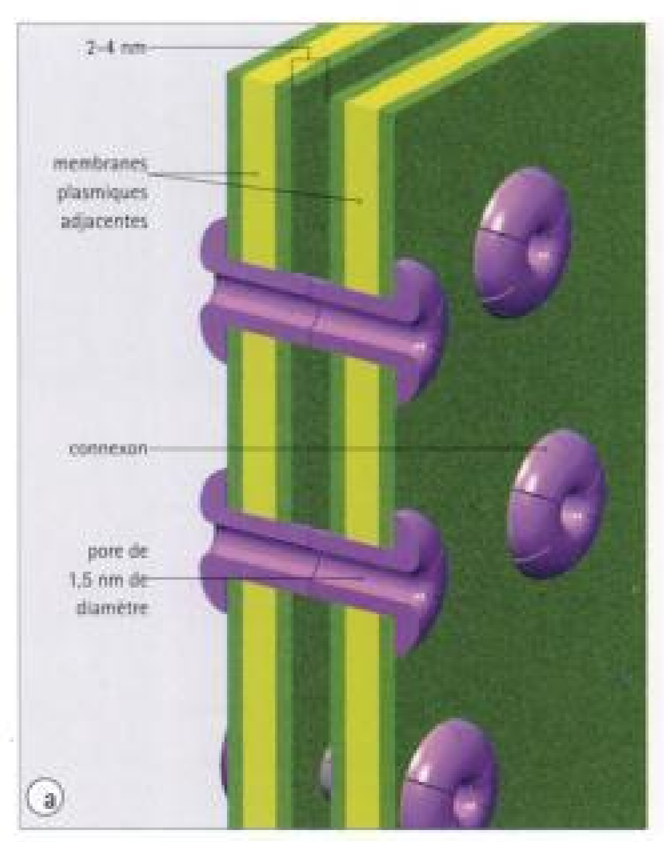




Fig. 3.14 Jonction communicante (" gap junction ").

ⓐ Petite partie d'une jonction communicante.
Chaque jonction est une plaque circulaire parsemée de plusieurs centaines de pores. Chaque pore, appelé connexon, est composé de six sous-unités protéiques traversant la membrane cellulaire. Les pores de cellules adjacentes sont alignés, permettant le passage transcellulaire de petites molécules.

ⓑ En microscopie électronique, la tranche de section d'une jonction communicante apparaît comme un rétrécissement de l'espace intercellulaire qui demeure perméable et dans lequel on devine les connexons (C) sous forme de granules parsemés.

SPECIALISATIONS DE LA SURFACE CELLULAIRE

La surface des cellules épithéliales s'adapte à leur fonction spécialisée.

La surface des cellules épithéliales présente souvent des aspects particuliers lui permettant d'accomplir un rôle donné.

- Une des principales adaptations morpho-fonctionnelles est l'augmentation de la surface membranaire dont la traduction morphologique dans différents types cellulaires correspond à des microvillosités, des replis basaux et des plaques membranaires.
- La nécessité de véhiculer des substances à la surface des cellules est assurée par des projections membranaires mobiles, les cils.

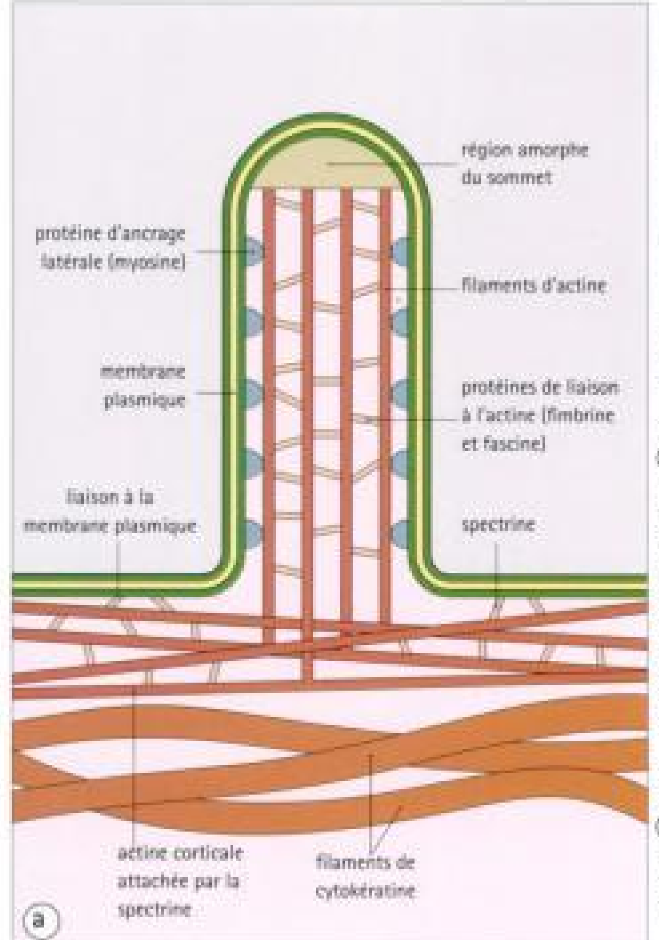
Les microvillosités sont des structures particulières destinées à augmenter la surface membranaire.

Les microvillosités sont des projections digitiformes de la surface membranaire (Fig. 3.15). De petites microvillosités siègent à la surface de la plupart des cellules épithéliales mais elles sont plus développées dans les cellules d'absorption, comme les cellules tubulaires rénales et l'épithélium de l'intestin grêle.

La forme des microvillosités est maintenue par un faisceau de filaments d'actine, qui constitue l'axe de chacune d'entre elles et s'accroche au réseau d'actine de la région superficielle de la cellule. Dans les cellules épithéliales de l'intestin grêle, ce réseau d'actine superficiel est en rapport avec les jonctions adhérentes.

La membrane cellulaire recouvrant les microvillosités porte des glycoprotéines de surface spécifiques et des enzymes impliquées dans le processus d'absorption. Cette spécialisation de la membrane cellulaire ne peut être visualisée directement qu'en microscopie électronique : elle apparaît alors comme une couche floue. On peut également la mettre indirectement en évidence par des techniques d'histoenzymologie ou d'immunohistochimie visant à détecter des protéines membranaires spécifiques, telles la lactase et la phosphatase alcaline (voir Fig. 3.19).

Les stéréocils sont des microvillosités extrêmement longues qui, malgré leur nom, ne correspondent pas à de vrais cils (voir page 41). On les retrouve dans les cellules épithéliales bordant l'épididyme et ils constituent le récepteur des cellules sensorielles de la cochlée (voir Chap. 19).



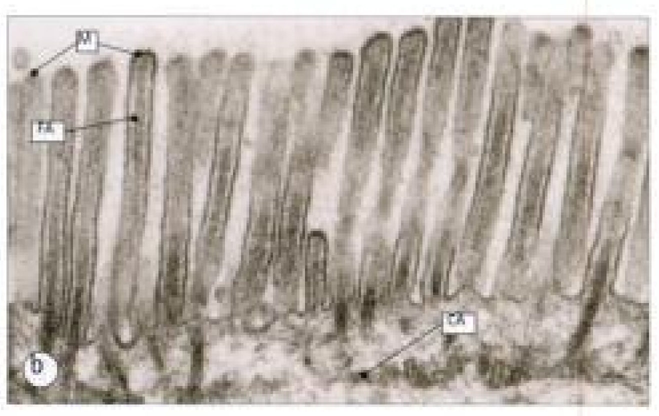


Fig. 3.15 Microvillosités.
ⓐ Chaque microvillosité est une évagination digitiforme de la membrane plasmique, stabilisée par un faisceau de filaments d'actine maintenus espacés de 10 nm par des protéines de liaison de l'actine . Le faisceau d'actine est attaché à la face latérale de la microvillosité par des molécules de myosine disposées de façon hélicoïdale, et liées d'un côté à l'actine et de l'autre à la face interne de la membrane plasmique. Le faisceau adhère également au sommet de la microvillosité à une zone amorphe de composition inconnue qui pourrait correspondre à des protéines qui coiffent les filaments d'actine, empêchant ainsi leur dépolymérisation.

A la base de la microvillosité, le faisceau d'actine s'ancre sur le cortex cellulaire d'actine/spectrine, renforcé par des filaments intermédiaires de cytokératine sous-jacents.
ⓑ Surface d'une cellule de revêtement de l'intestin grêle. Les microvillosités (M) sont formées d'évaginations digitiformes possédant chacune un axe de filaments d'actine (FA) qui pénètre dans la cellule et fusionne avec le cortex d'actine (CA), encore appelé " plaque terminale ".

Les replis baso-latéraux augmentent également la surface cellulaire.

Les replis baso-latéraux sont des invaginations profondes de la membrane plasmique à la partie basale et latérale des cellules (Fig. 3.16). Ils sont particulièrement développés dans les cellules impliquées dans le transport actif de liquides ou d'ions, et sont souvent associés à de nombreuses mitochondries fournissant l'énergie pour le transport ionique et liquidien. La présence de replis basaux et de mitochondries donne une apparence striée à la partie basale de telles cellules, d'où le nom de " cellules épithéliales striées ". On trouve des replis basaux dans les cellules tubulaires rénales (voir Fig. 15.18) et dans les canaux de nombreuses glandes sécrétoires. La surface des faces latérales de nombreuses cellules épithéliales peut, de façon similaire, être augmentée par des replis membranaires, en particulier au niveau des cellules d'absorption de l'intestin.

Les plaques membranaires sont des structures observées dans l'urothélium.

Les plaques membranaires sont des aires rigides de la membrane de la partie apicale des cellules, que l'on ne retrouve que dans l'épithélium urinaire. Elles peuvent se replier dans la cellule lorsque la vessie est vide et se déplier pour augmenter la surface luminale de la cellule lorsque la vessie est pleine (Fig. 15.39).

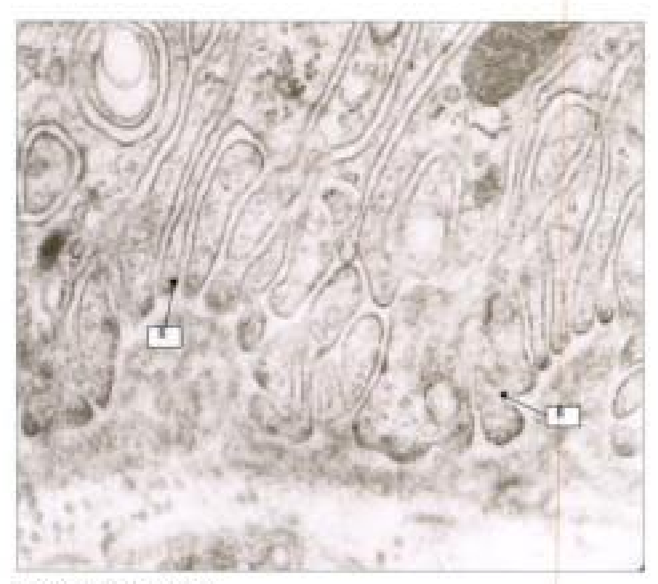


Fig. 3.16 Replis basaux.
Cellule d'un tubule distal du rein en microscopie électronique présentant de profonds replis (R) de la membrane plasmique de la région basale. Cette importante augmentation de la surface cellulaire optimise le transport d'ions par la membrane plasmique.

Les cils sont des projections mobiles de la surface cellulaire, impliqués dans les mécanismes de transport.

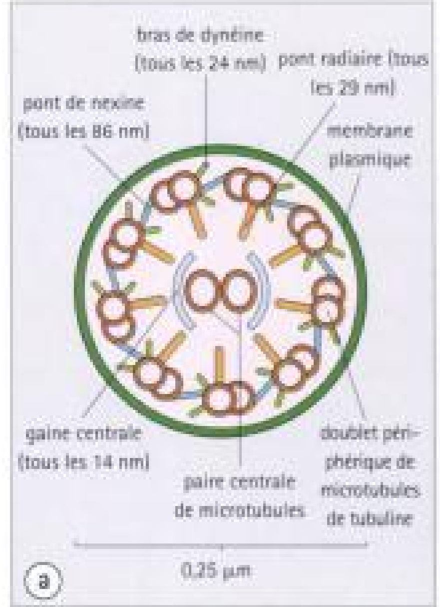
Les cils sont des projections en forme de poils, de 0,25 µm de diamètre, qui naissent de la surface de certaines cellules spécialisées et jouent un rôle dans les mouvements de fluides à la surface de la cellule ou dans la motilité cellulaire.

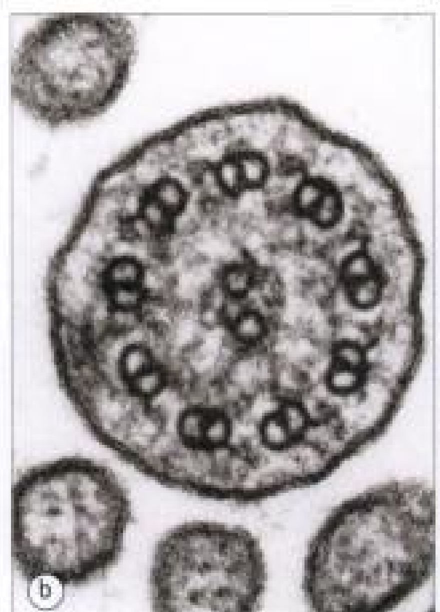
Chaque cil est une expansion extrêmement spécialisée du cytosquelette, composé d'une partie centrale, organisée, de microtubules parallèles regroupés par paires, l'axonème. Ces microtubules interagissent avec d'autres protéines pour produire un mouvement des filaments consommant de l'énergie, responsable des battements ciliaires (Fig. 3.17).

Les cils sont particulièrement nombreux dans :

- l'épithélium respiratoire, où ils déplacent le mucus à la surface cellulaire (voir Fig. 10.2) ;
- l'épithélium bordant la trompe de Fallope, où ils assurent la migration de l'ovule vers la cavité utérine (voir Fig. 17.12).

Une structure analogue aux cils est observée dans le flagelle du spermatozoïde (voir Fig. 16.8).







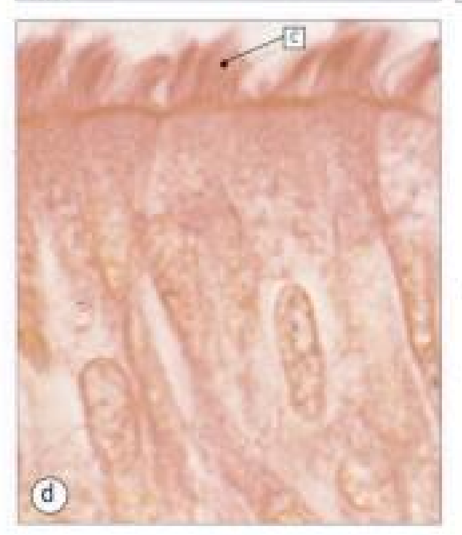


Fig. 3.17 Cils.
(a) Coupe transversale de cil. Les neuf doublets externes de tubules sont constitués d'hétérodimères de tubuline, et leurs bras de dynéine. Ceux-ci, situés tous les 24 nm le long du cil, interagissent avec le doublet adjacent comme un moteur moléculaire pour produire le battement ciliaire. La structure est maintenue par une autre protéine, la nexine, qui est plus espacée le long du cil (tous les 86 nm). Des ponts radiaires s'étendent tous les 29 nm, à partir de chaque doublet périphérique vers une paire de microtubules centraux et sont reliés à une gaine centrale présente tous les 14 nm.
(b) Coupe transversale de cil en microscopie électronique. Du fait de la distribution périodique des différents constituants le long de l'axonème, il est impossible de tous les observer sur un seul plan de coupe.
(c) En coupe longitudinale, on observe à la base de chaque cil (C) une structure dérivant du centriole : le corpuscule basal (CB). Ici, les doublets périphériques ont pour origine les triplets périphériques du corpuscule basal (MP=membrane plasmique; Cy=cytoplasme).
(d) Epithélium cilié en microscopie optique. Les cils (C) donnent un aspect chevelu à la face apicale des cellules. Très fragiles, ils sont rarement préservés sur des tissus mal fixés ou lors des techniques histologiques.



ANOMALIES CILIAIRES

Des anomalies des gènes codant pour les protéines ciliaires sont à l'origine d'incoordination ou d'absence de battements des cils dans les épithéliums ciliés. Cela se traduit sur le plan clinique par le **syndrome des cils immobiles**.

En microscopie électronique, certains composants des cils peuvent être soit absents, soit anormaux (Fig. 3.18).

De telles anomalies ont plusieurs conséquences :

- lors de l'embryogenèse, les cils défectueux ne permettent pas une migration cellulaire normale, ce qui peut perturber la mise en place anatomique des organes. Ceux-ci sont fréquemment inversés (par exemple, dextrocardie ou coeur en position droite).
- le développement des cavités sinusiennes, qui dépend de l'activité ciliaire normale, est diminué.
- la stagnation du mucus bronchique provoque de sévères infections à répétition. La pérennisation de cet état peut aboutir à une dilatation des bronches et à des abcès parfois mortels.
- la stérilité est habituelle car la fonction ciliaire est indispensable pour la migration tubaire de l'oeuf fécondé, chez la femme ; chez l'homme, les protéines ciliaires constituent le flagelle du spermatozoïde.

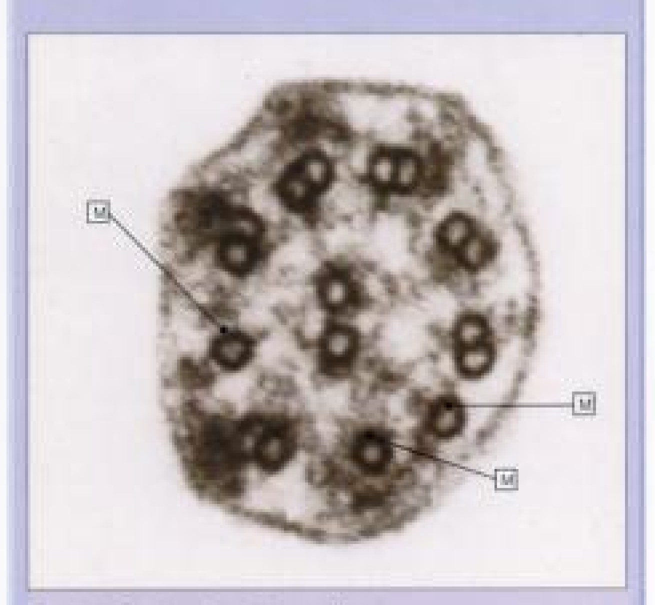


Fig. 3.18 Syndrome des cils immobiles.
Coupe transversale d'un cil en microscopie électronique, chez un malade présentant des infections broncho-pulmonaires à répétition depuis l'enfance. La mobilité ciliaire est impossible du fait de l'absence des bras de dynéine et de certains microtubules périphériques (M). Comparer avec la figure 3.17b.

Les protéines de la surface cellulaire peuvent être des enzymes, des molécules d'adhésion ou de marquage cellulaire.

La surface de la plupart des cellules épithéliales est recouverte d'une couche de protéines, glycoprotéines et résidus sucrés, qui apparaît en ultrastructure comme un feutrage filamentaire amorphe de la membrane plasmique et qui, du fait de son contenu saccharidique, peut être mis en évidence par des techniques comme le PAS (voir page 6). Ce revêtement constitue le " cell coat " ou **glycocalyx**.

Les techniques histoenzymologiques et immunohistochimiques peuvent détecter des activités enzymatiques spécifiques au sein de ce revêtement de surface (Fig. 3.19); ces spécificités enzymatiques expliquent que, malgré des morphologies parfois très similaires, les cellules épithéliales de deux sites différents aient des fonctions différentes.

Les protéines superficielles sont aussi utilisées pour la reconnaissance d'un type cellulaire, et participent aux mécanismes d'adhérence, très importants dans la fonction du système immunitaire.

ADAPTATIONS SÉCRÉTOIRES

Le développement de quelques organites permet l'adaptation cellulaire à la sécrétion de macromolécules.

Certaines cellules épithéliales ont des morphologies particulières liées à leur rôle dans la production et la sécrétion de macromolécules, telles des enzymes, des mucines et des stéroïdes. De plus, les cellules épithéliales peuvent s'adapter à la sécrétion et au transport d'ions.

De telles cellules se caractérisent par la richesse de leur cytoplasme en organites impliqués dans l'élaboration et la sécrétion de ces macromolécules (voir pages 42-44).

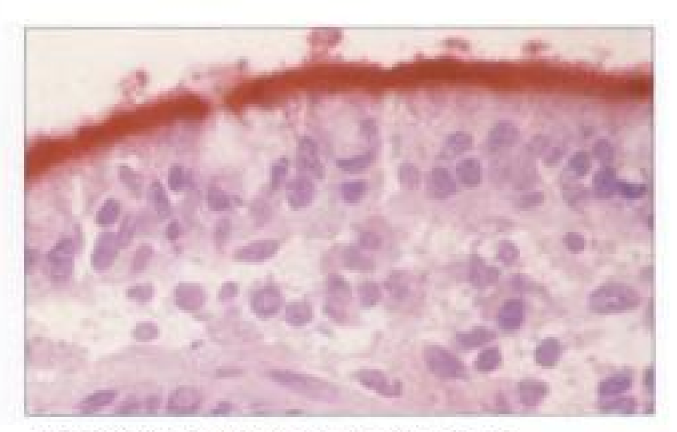


Fig. 3.19 Activité phosphatase alcaline de l'intestin grêle.
Mise en évidence de l'activité phosphatase alcaline associée à la membrane plasmique et localisée à la surface des cellules épithéliales bordant l'intestin grêle. Noter que l'activité enzymatique (révélée par une coloration rouge) est limitée à la face apicale des cellules.

Les cellules épithéliales sécrétant des protéines possèdent un noyau volumineux et un réticulum endoplasmique rugueux abondant.

Toutes les cellules possèdent les organites nécessaires à la production de protéines de structure, mais certaines cellules sont spécialisées dans la sécrétion d'un produit protéique. Elles présentent alors les caractéristiques suivantes :

- un réticulum endoplasmique rugueux bien développé, qui confère souvent une coloration violette au cytoplasme sur les coupes colorées par l'H.E. (voir plasmocytes, chapitre 7).
- une polarité bien définie, avec un réticulum endoplasmique rugueux en position basale et un appareil de Golgi supra-nucléaire, traduit en microscopie optique par une zone cytoplasmique claire mal définie à peine visible, surmontée par une zone apicale contenant des granules remplis de grains de sécrétion protéique prêts à être excrétés par exocytose.

Les caractéristiques tinctoriales de la partie apicale des cellules dépendent de la nature de cette protéine (Fig. 3.20).





Fig. 3.20 Cellules épithéliales sécrétant des protéines.
Cellules de l'adéno-hypophyse en microscopie optique.
Ces cellules produisent différentes hormones peptidiques qui correspondent à des colorations caractéristiques : éosinophile (E), pâle (P).

Les cellules épithéliales qui sécrètent des mucines ont un appareil de Golgi très développé.

Les mucines (mélange de glycoprotéines et de protéoglycanes) jouent un rôle important dans les cavités de l'organisme, par exemple comme lubrifiant dans la bouche ou le vagin et comme barrière de protection dans l'estomac.

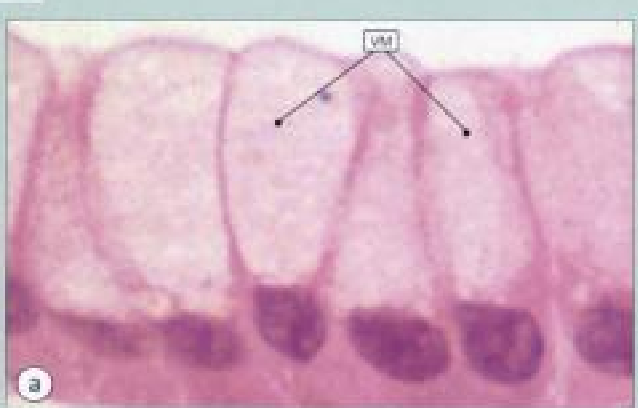
Les cellules produisant et sécrétant des mucines (Fig. 3.21) sont caractérisées par :

- un réticulum endoplasmique rugueux bien développé en position basale, qui élabore l'axe protéique des mucines et confère au cytoplasme basal une coloration bleu pâle ;
- un appareil de Golgi supra-nucléaire, lui aussi bien développé, site principal de glycosylation des protéines mal défini en microscopie optique ;
- de grosses vésicules sécrétoires de mucines à l'apex cellulaire, donnant au cytoplasme apical de la cellule un aspect vacuolisé non coloré.

Les cellules mucosécrétantes peuvent être disséminées au sein d'un épithélium de revêtement où on les appelle cellules caliciformes, par exemple dans l'épithélium bordant l'intestin (voir Fig. 11.44) et le tractus respiratoire.

Elles peuvent également se grouper en glandes, par exemple dans la paroi du tractus génital, respiratoire et intestinal.





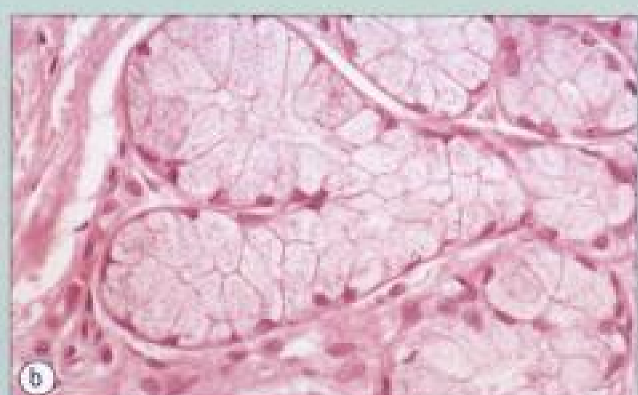
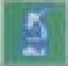


Fig. 3.21 Cellules épithéliales mucosécrétantes.
(a) Epithélium de revêtement mucosécrétant. Basophilie du cytoplasme basal liée à un réticulum endoplasmique rugueux très développé, et aspect vacuolisé non coloré du cytoplasme apical, lié à l'accumulation de grandes vésicules sécrétoires de mucine (VM).
(b) Epithélium mucosécrétant organisé en unités glandulaires.

Les cellules épithéliales sécrétant des stéroïdes contiennent un réticulum endoplasmique lisse abondant.

Les cellules productrices d'hormones stéroïdes (Fig. 3.22) se trouvent principalement dans la glande surrénale, l'ovaire et le testicule, et possèdent les caractéristiques suivantes :

- un réticulum endoplasmique lisse bien développé qui donne au cytoplasme un aspect rosâtre granuleux ;
- des lipides libres (les lipides sont les précurseurs des hormones stéroïdes) formant des vacuoles cytoplasmiques ;
- de volumineuses mitochondries avec des crêtes plus tubulaires qu'aplaties (les mitochondries sont impliquées dans la biosynthèse des stéroïdes à partir des lipides, mais la signification fonctionnelle de l'aspect tubulaire des crêtes est mal connue).



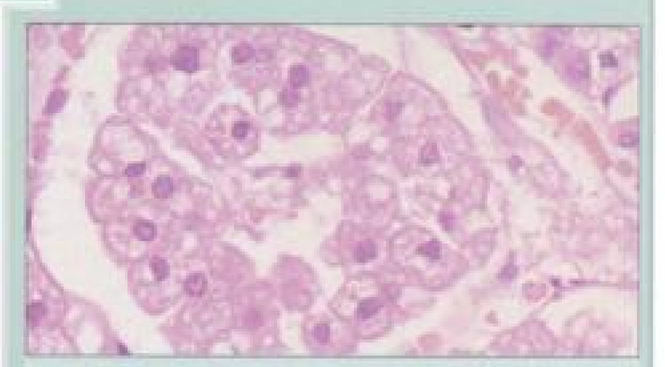


Fig. 3.22 Cellules épithéliales sécrétant des stéroïdes.
Les cellules sécrétant des stéroïdes, colorées à l'H.E., présentent un cytoplasme d'aspect variable, soit éosinophile granuleux, correspondant sur le plan ultrastructural à la présence de nombreuses mitochondries et de petites quantités de lipides, soit peu coloré et vacuolisé, correspondant à la présence d'un abondant réticulum endoplasmique lisse dilaté et de grandes quantités de lipides. Les cellules observées ici proviennent de la glande surrénale et présentent un cytoplasme pâle, finement vacuolisé.

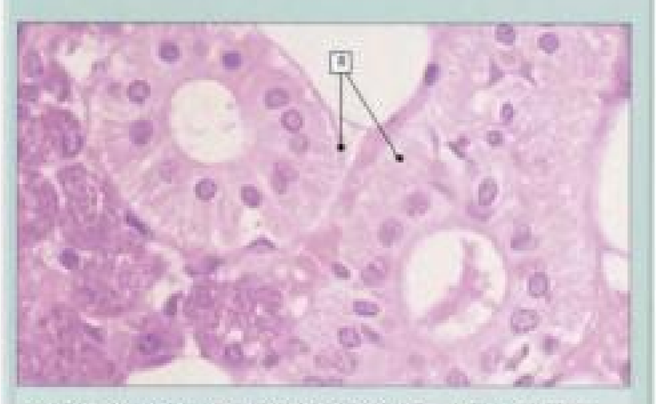


Fig. 3.23 Cellules épithéliales avec pompes ioniques membranaires.
Cellules épithéliales des canaux striés des glandes salivaires, en microscopie optique. À la partie basale de la cellule, des replis de la membrane plasmique (R), contenant la protéine membranaire active, donnent un aspect strié, tandis que les nombreuses mitochondries sont à l'origine de l'aspect rose granuleux. Les jonctions serrées ne sont visibles qu'en microscopie électronique.

Les cellules épithéliales à pompes ioniques contiennent de nombreuses mitochondries et présentent une grande surface cellulaire.

Des cellules situées dans les tubules rénaux et dans les canaux de quelques glandes sécrétrices transportent des ions et de l'eau, tandis que les cellules principales de l'estomac transportent des ions H^+ (voir Fig. 11.29). Le transport ionique est assuré par des pompes ioniques membranaires; celles-ci utilisent l'ATP comme source d'énergie pour les échanges d'ions entre le cytosol et l'espace extracellulaire.

Les cellules épithéliales portant des pompes ioniques (Fig. 3.23) ont les caractéristiques suivantes :

- la membrane cellulaire est repliée pour augmenter sa surface active contenant la pompe ionique ;
- de nombreuses mitochondries sont étroitement accolées aux replis membranaires pour fournir l'ATP ;
- des jonctions serrées entre les cellules empêchent la diffusion rétrograde des ions.

Dans les cellules de l'intestin, de la vésicule biliaire et des reins, les pompes ioniques déplacent du sodium et de l'eau, à partir de la lumière, pour qu'ils soient absorbés, tandis que dans les glandes sécrétrices, les cellules déplacent des ions et de l'eau vers la lumière glandulaire, ce qui détermine la sécrétion d'un fluide aqueux (sueur, par exemple).

Il existe quatre types de mécanismes sécrétoires.

Il existe quatre mécanismes de sécrétion du produit cellulaire par les cellules épithéliales : **mérocrine, apocrine, holocrine** et **endocrine** (Fig. 3.24).

Les sécrétions de l'apex de la cellule vers une surface ou une lumière sont appelées exocrines, tandis que les sécrétions cellulaires pénétrant directement dans le courant circulatoire sont appelées endocrines.

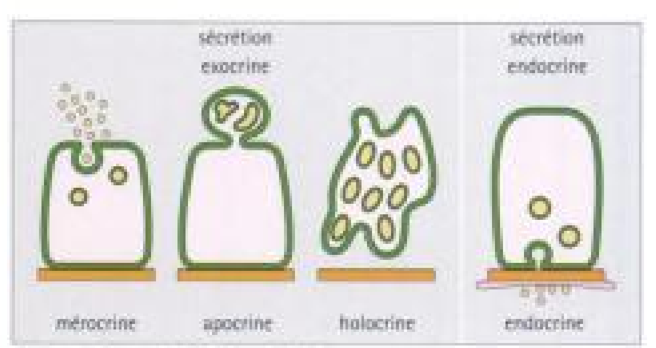
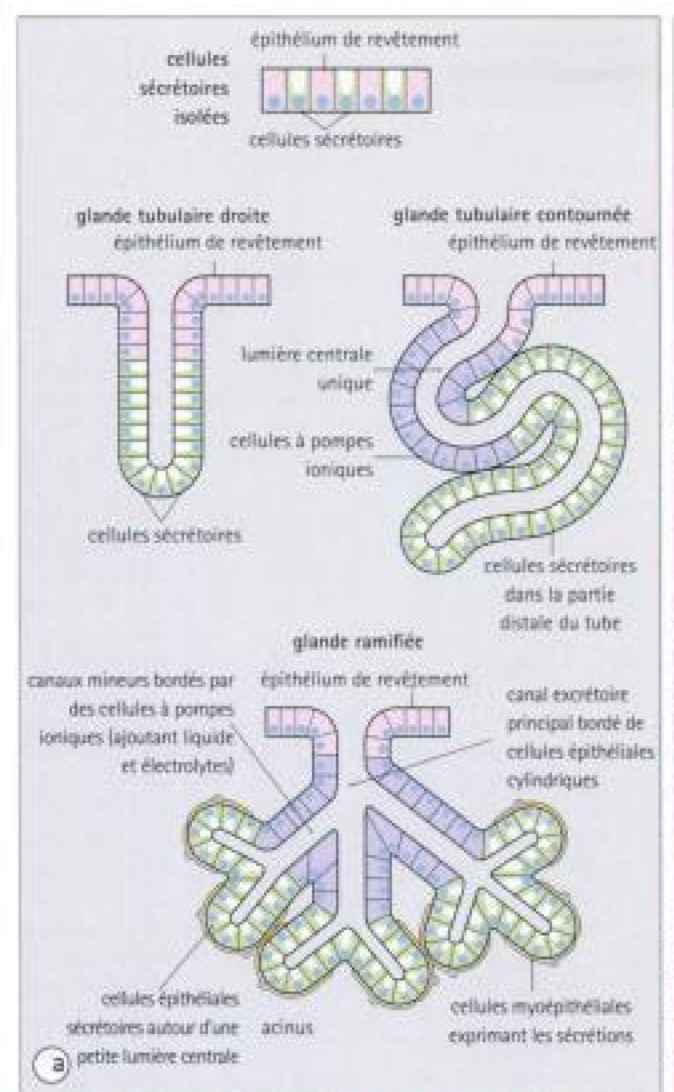


Fig. 3.24 Types de sécrétion cellulaire.
Le produit de sécrétion cellulaire est libéré en surface ou dans la lumière glandulaire (sécrétion **exocrine**) soit par exocytose à l'apex de la cellule (sécrétion **mérocrine**), soit par étranglement et élimination du cytoplasme apical qui contient le produit de sécrétion (sécrétion **apocrine**), soit par élimination de la cellule entière où le produit de sécrétion s'est accumulé (sécrétion **holocrine**). Il peut encore être libéré à la base cellulaire par exocytose dans le courant sanguin (sécrétion **endocrine**, voir Fig. 14.1).





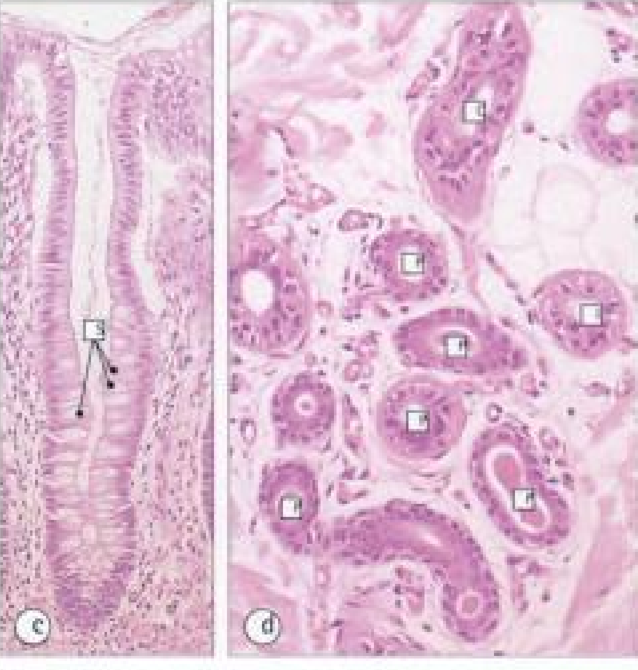


Fig. 3.25 Cellules sécrétoires et glandes.

(a) Cellules sécrétoires et glandes.

(b) Cellules isolées à la surface d'un épithélium sécrétant du mucus appelées cellules caliciformes(C).

(c) Glande tubulaire droite colique (coloration H.E.) typique de l'intestin. Des cellules sécrétoires (S) bordent des tubes droits et déversent leur mucus à la surface.

(d) Glande sudoripare de la peau colorée à l'H.E., montrant la disposition enroulée du tube glandulaire. Les cellules sécrétoires occupent la partie distale du tube avec une zone de cellules sécrétant des protéines (P) suivie d'une zone de cellules à pompes ioniques (I) qui diluent la sécrétion luminale. La partie proximale du tube (C) n'a pas de fonction sécrétoire, mais est spécialisée dans le transport des sécrétions et possède des jonctions serrées qui empêchent la rétrodiffusion des ions; de tels tubes sont appelés canaux.

(e) Glande ramifiée, colorée à l'H.E., présentant une disposition en acini (A) des cellules sécrétoires et un canal excrétoire principal (CP). Les cellules myoépithéliales (voir Fig. 5.12) ne sont pas facilement visibles à ce faible grossissement.

Les cellules épithéliales peuvent se regrouper sous forme de glandes pour permettre l'élaboration et la concentration d'un produit de sécrétion.

Une glande est un regroupement organisé de cellules épithéliales sécrétoires. Dans de nombreux épithéliums, seules quelques cellules spécialisées (par exemple, les cellules caliciformes muco-sécrétantes), dispersées parmi d'autres cellules non sécrétrices (Fig. 3.25), ont une activité sécrétoire. Lorsqu'une sécrétion plus abondante est requise, la surface de l'épithélium sécrétoire peut être augmentée par invagination, formant des glandes tubuleuses droites ou par la formation de glandes plus complexes, contournées ou ramifiées, pouvant se diviser en zones spécialisées dans différentes sécrétions. Les glandes les mieux structurées ont une architecture ramifiée et des cellules sécrétoires disposées en unités que l'on appelle des acini. La sécrétion de ce type de glande exocrine est évacuée par une série de canaux bordés par un épithélium cylindrique rendu imperméable aux produits de sécrétion par des complexes de jonction apicaux (Fig. 3.26). La plupart des glandes ne constitue qu'une partie d'un organe (glandes muqueuses du tractus respiratoire, par exemple), mais certaines sont anatomiquement distinctes (glandes salivaires, pancréas, foie, par exemple). Les sécrétions glandulaires sont sous contrôle hormonal et nerveux, et toutes les glandes possèdent une riche vascularisation qui leur apporte les métabolites essentiels.

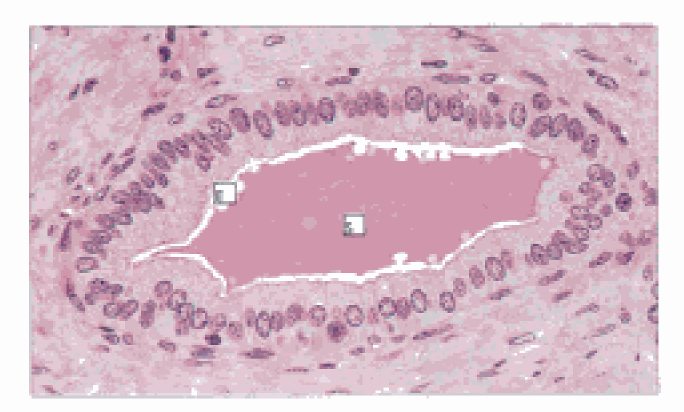


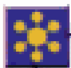
Fig. 3.26 Canal glandulaire.
Les canaux transportent les sécrétions exocrines glandulaires et les déversent à la surface de l'épithélium ou dans une cavité de l'organisme. Les canaux sont en général bordés d'un épithélium cylindrique haut (E) et sont constitués de cellules non sécrétoires. Noter la présence d'un produit de sécrétion coloré en rose dans la lumière (S).

FONCTION DE BARRIÈRE DES ÉPITHÉLIUMS

La fonction de barrière est une fonction importante de la plupart des épithéliums; cela suppose un certain nombre de spécialisations :

- les jonctions serrées empêchent la diffusion de molécules entre cellules contiguës et donc la diffusion de substances d'un côté à l'autre de l'épithélium.
- la membrane de la partie apicale des cellules épithéliales bordant le tractus urinaire (c'est-à-dire l'épithélium transitionnel) contient de nombreux sphingolipides. Ceux-ci ne feraient pas que former des plaques membranaires (voir page 40), mais empêcheraient également des mouvements d'eau et d'électrolytes à partir des cellules, en réponse à la pression osmotique exercée par l'urine concentrée.
- les desmosomes et les hémidesmosomes créent une étroite cohésion mécanique entre cellules, et entre cellules et matrice extracellulaire, afin de résister aux forces de clivage; ils donnent à l'épithélium son rôle de barrière mécanique.
- les cellules des épithéliums pavimenteux stratifiés peuvent être le siège d'une kératinisation, au cours de laquelle le cytosquelette des cellules superficielles de l'épithélium devient très condensé, avec des protéines spécialisées constituant souvent une masse résistante. Elle s'accompagne de mort cellulaire et de formation d'une solide couche imperméable et protectrice (kératine) constituée de membranes cellulaires et du contenu cytoplasmique (Fig. 3.27).

La fin de la kératinisation est marquée par la mort de la cellule et sa transformation en un matériel protéique amorphe qui reste attaché aux cellules sous-jacentes par les jonctions d'ancrage préexistantes. La couche superficielle de kératine est mécaniquement résistante mais flexible ; elle est relativement inerte et agit comme une barrière physique, particulièrement efficace contre la pénétration des micro-organismes. Les phospholipides intercellulaires rendent l'épithélium imperméable à l'eau.



Des techniques immunohistochimiques permettent d'identifier les cellules épithéliales et sont utilisées dans le diagnostic histologique des cancers.

Les cellules épithéliales possèdent des caractéristiques détectables par des techniques immunohistochimiques :

- expression de la classe de la cytokératine des protéines des filaments intermédiaires; ce caractère n'est pas retrouvé dans d'autres types de cellules comme, par exemple, les cellules de soutien ou les cellules lymphoïdes.
- expression d'une classe de glycoprotéines cellulaires de surface (antigène membranaire épithélial, EMA).
- existence, au sein de certains épithéliums, d'un produit cellulaire spécialisé colorable, par exemple l'antigène spécifique de la prostate et la phosphatase acide spécifique de la prostate dans les canaux et les acini de cette glande, thyroglobuline dans les cellules de la glande thyroïde et neuron-specific-énolase (NSE) dans les cellules des lignées neuroendocrines.

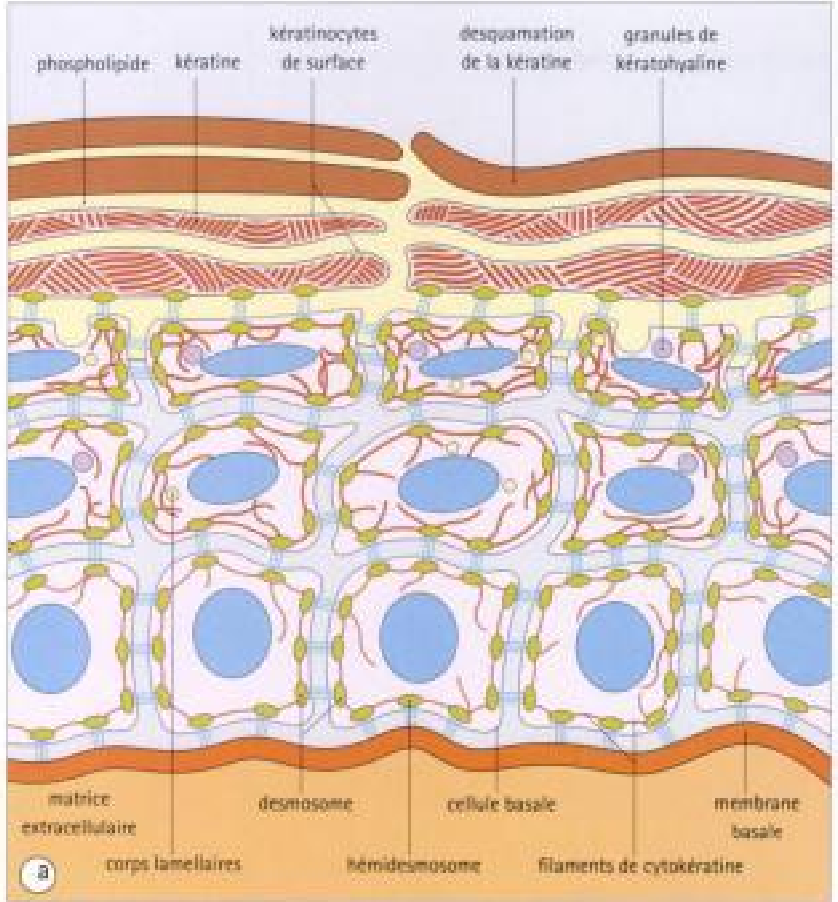
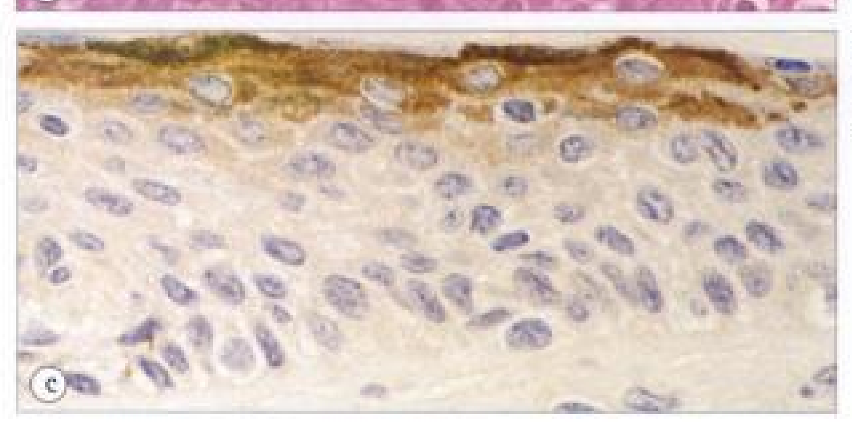


Fig. 3.27 Kératinisation.
ⓐ Les cellules basales de l'épithélium pavimenteux kératinisant sont attachées à la membrane basale par des hémidesmosomes et aux cellules adjacentes par des desmosomes. Elles contiennent d'abondants filaments intermédiaires de cytokératine (tonofibrilles). Quand les cellules remontent dans les couches supérieures de l'épithélium, elles restent unies par des desmosomes. Leurs cytokératines de bas poids moléculaire sont alors remplacées par des cytokératines de haut poids moléculaire et elles développent des corps lamellaires. Les corps lamellaires sont des granules entourés d'une membrane, contenant des phospholipides qui sont excrétés dans l'espace extracellulaire par exocytose et forment une nappe lamellaire intercellulaire dans la partie la plus haute de l'épithélium. Les cellules de cette zone expriment des gènes codant pour une variété de protéines spécialisées, interagissant avec les filaments de cytokératine et la membrane plasmique pour produire de robustes masses compactes dures et résistantes sur le plan mécanique (**kératine**). De petits granules (**granules de kératohyaline**) contiennent quelques-unes de ces protéines. Une protéine importante, l'**involucrine**, se lie à la membrane plasmique et l'épaissit.



ⓑ Épithélium pavimenteux kératinisant, en microscopie optique (H.E.). Noter les granules pourpres de kératohyaline (GKH) et l'absence de noyau dans la couche de kératine (K) superficielle.



ⓒ Mise en évidence de l'involucrine (en brun) dans l'épithélium pavimenteux kératinisant. L'involucrine n'est présente que dans la couche supérieure.



CELLULES ÉPITHÉLIALES TUMORALES

Les cellules peuvent perdre leurs mécanismes de contrôle de croissance et donner naissance à une tumeur (néoplasie). De telles croissances anormales restent souvent localisées (tumeurs bénignes NDT : ou tumeurs malignes in situ), mais peuvent aussi se propager dans les tissus adjacents (envahissement) et à d'autres parties de l'organisme (métastases) (tumeurs malignes NDT : infiltrantes). Une tumeur maligne dérivant de cellules épithéliales est appelée carcinome et un carcinome dérivant d'un épithélium glandulaire, adénocarcinome (Fig. 3.29).

Dans la plupart des cas, les cellules d'un carcinome ressemblent à celles de leur tissu d'origine. Le diagnostic de malignité repose sur la présence d'atypies cellulaires (voir page 32) et son caractère infiltrant sur la présence de cellules tumorales dans les tissus adjacents (NDT).

Parfois, le carcinome présente peu de ressemblances avec son tissu d'origine (carcinome indifférencié) ; les métastases sont alors fréquentes et leur site d'origine parfois difficile à déterminer. Il est alors essentiel de recourir à l'immunohistochimie, et parfois à la microscopie électronique, pour préciser le diagnostic.

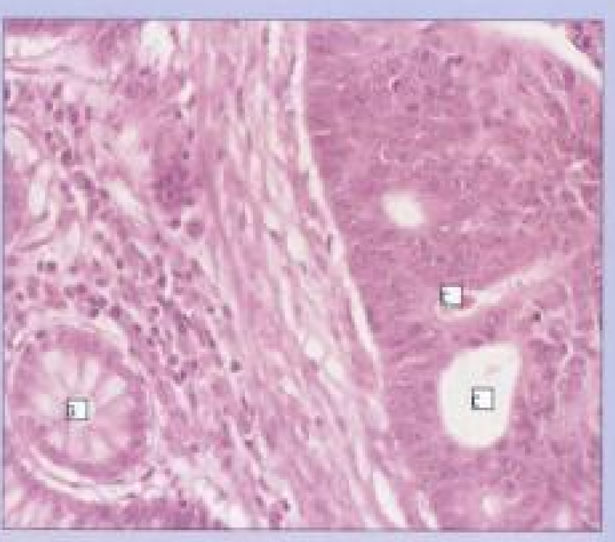


Fig. 3.28 Adénocarcinome.
Muqueuse colique colorée par l'H.E. montrant, à côté de l'épithélium glandulaire normal (G), un carcinome (C) reproduisant des structures d'aspect glandulaire. C'est donc un adénocarcinome.



1. IL EXISTE PLUSIEURS TYPES DISTINCTS DE CELLULES ÉPITHÉLIALES :
   (a) les cellules épithéliales pavimenteuses sont aplaties et larges
   (b) dans un épithélium pseudostratifié, toutes les cellules sont en contact avec la matrice extracellulaire sous-jacente
   (c) une cellule cylindrique simple est deux à cinq fois plus haute que large
   (d) la division cellulaire concerne toutes les couches d'un épithélium pavimenteux stratifié
   (e) l'épithélium transitionnel borde de façon spécifique le tractus urinaire

2. LES CELLULES ÉPITHÉLIALES PRESENTENT DIFFÉRENTS TYPES DE JONCTIONS :
   (a) les jonctions serrées empêchent la diffusion latérale des protéines membranaires
   (b) les jonctions adhérentes interagissent avec les filaments d'actine intracellulaires
   (c) les desmosomes interagissent avec les filaments d'actine intracellulaires
   (d) les hémidesmosomes ancrent les cellules à la membrane basale
   (e) les jonctions communicantes jouent un rôle dans les communications intercellulaires

3. DANS LES CELLULES ÉPITHÉLIALES :
   (a) les microvillosités sont amarrées par le cytosquelette d'actine
   (b) les plaques membranaires sont particulières à l'épithélium de transition
   (c) les cils sont attachés aux filaments intermédiaires
   (d) le glycocalyx se trouve à l'intérieur du réticulum endoplasmique rugueux et emmagasine des lipides
   (e) la cytokératine est caractéristique des filaments intermédiaires

4. CERTAINES CELLULES ÉPITHÉLIALES ONT UN RÔLE SÉCRÉTOIRE :
   (a) la sécrétion endocrine se traduit par la pénétration d'une cellule sécrétoire dans le courant sanguin
   (b) les cellules sécrétant du mucus ont un appareil de Golgi très développé, site principal de glycosylation des protéines
   (c) les cellules à pompes ioniques sont riches en lysosomes, pour le transport des solutés
   (d) la sécrétion mérocrine correspond à l'exocytose d'un produit de sécrétion de la cellule vers la surface ou dans la lumière glandulaire
   (e) la sécrétion apocrine correspond à l'élimination de la cellule entière où le produit de sécrétion s'est accumulé

4. Cellules de soutien et matrice extracellulaire

INTRODUCTION

Les cellules qui constituent les tissus peuvent être divisées en deux groupes :

- les **cellules parenchymateuses**, qui assurent la fonction principale du tissu ;
- les **cellules de soutien**, qui maintiennent son architecture.

Le terme de cellules de soutien recouvre un ensemble de types cellulaires parfois très différenciés, aux fonctions métaboliques complexes ; ces cellules élaborent une matrice extracellulaire responsable, en grande partie, des propriétés physiques des tissus.

Les cellules de soutien et leur matrice extracellulaire associée sont appelées communément " **tissu conjonctif** ", mais nous considérons que ce terme ne rend pas compte de la nature extrêmement spécialisée de ce groupe de tissus.

Ce chapitre est consacré aux caractéristiques générales des différents types de cellules de soutien, ainsi qu'aux principaux constituants de la matrice extracellulaire, dont le rôle est d'assurer le maintien de l'architecture tissulaire.

Les cellules de soutien produisent une matrice extracellulaire qui joue un rôle fondamental dans l'organisation spatiale et la stabilité mécanique des tissus.

Les cellules de soutien sont indispensables au maintien de la stabilité mécanique des tissus. Elles se répartissent en différents types de cellules conjonctives mais possèdent des caractéristiques communes:

- origine embryologique mésenchymateuse (Fig. 4.1) ;
- production des différentes macromolécules extracellulaires ;
- lors de la différenciation tissulaire, dispersion au sein de tissus dont la matrice extracellulaire est le composant principal ;
- mécanisme d'adhésion à la matrice extracellulaire plus qu'à d'autres cellules.

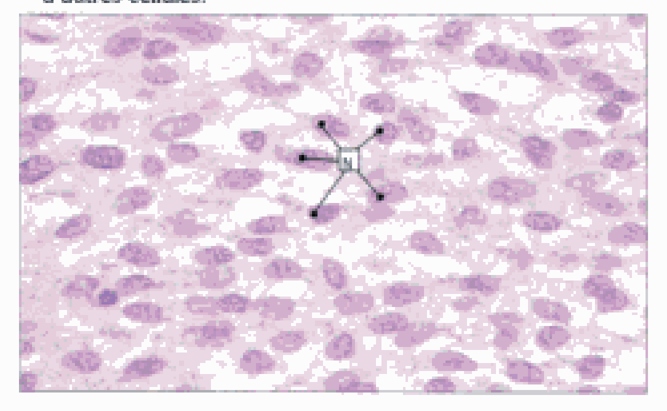


Fig. 4.1 Mésenchyme embryonnaire
Le mésenchyme est un tissu embryonnaire qui peut se développer à partir de n'importe lequel des trois feuillets primordiaux. Il se caractérise par des cellules fusiformes à gros noyau (N), qui se différencient en plusieurs types de cellules de soutien pendant la vie embryonnaire.

Les cellules de soutien (voir pages 57-63) sont des fibroblastes, des chondroblastes, des ostéoblastes, des myofibroblastes et des adipocytes. Les fibroblastes sécrètent la matrice extracellulaire de la plupart des tissus de soutien, tandis que les chondroblastes sécrètent celle du cartilage et les ostéoblastes celle de l'os. Les myofibroblastes sécrètent une matrice extracellulaire et possèdent également une fonction contractile ; les adipocytes stockent des lipides.

De plus, les cellules de soutien produisent les macromolécules spécialement organisées de la matrice extracellulaire qui constituent des tissus comme les milieux transparents de la cornée et les tendons d'insertion des muscles.

Les adipocytes sont des cellules de soutien spécialisées dans le stockage des lipides, non seulement en tant que réserve d'énergie mais aussi dans un but d'amortissement et de rembourrage.

MATRICE EXTRACELLULAIRE

La matrice extracellulaire est constituée principalement de protéines fibrillaires entourées de glycosaminoglycanes.

La matrice extracellulaire, produite par la plupart des cellules de soutien, est composée de deux éléments principaux : les glycosaminoglycanes (GAGs) et les protéines fibrillaires. Il s'y associe de petites quantités de glycoprotéines structurales jouant un rôle important dans l'adhésion cellulaire.

La structure générale des tissus de soutien est un ensemble dispersé de cellules de soutien produisant un réseau extracellulaire organisé, abondant, de protéines fibrillaires disposées dans un gel hydraté de GAGs. Les autres cellules (cellules épithéliales ou contractiles, par exemple) sont accrochées à ce tissu par des jonctions d'ancrage cellules-matrice (voir page 38).

Les glycosaminoglycanes sont de grandes molécules de polysaccharides impliquées dans le maintien de la turgescence cellulaire et la diffusion de substances à travers la matrice extracellulaire.

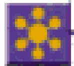
Les GAGs sont de longues chaînes polysaccharidiques non ramifiées composées d'unités disaccharidiques répétées (70 à 200 résidus). Les GAGs peuvent être divisés en quatre groupes selon leur structure: acide hyaluronique ; chondroïtine-sulfate et dermatane-sulfate ; héparane-sulfate et héparine ; kératane-sulfate (Fig. 4.2). Ils forment le gel hydraté de la matrice des tissus de soutien et leurs propriétés résultent de leur charge électrique et de leur arrangement spatial.

La variation de leur distribution respective dans les tissus traduit probablement des nécessités locales de taille des pores et de charges de la matrice extracellulaire.

De nombreuses protéines constituant l'ossature des protéoglycanes ont pu être isolées et identifiées.

Glycosaminoglycanes	Groupement sulfate	Liaison protéique	Distribution
Acide hyaluronique	non	non	Cartilage, liquide synovial, peau et tissu de soutien
Chondroïtine-sulfate Dermatane-sulfate	oui oui	oui oui	Cartilage, os, peau, tissu de soutien Peau, coeur, vaisseaux sanguins
Héparane-sulfate Héparine	oui oui	oui oui	Membrane basale, poumon, artères Poumon, foie, peau, granules des mastocytes
Kératane-sulfate	oui	oui	Cartilage, cornée, disque vertébral

Fig. 4.2 Glycosaminoglycanes
Il existe quatre groupes principaux de glycosaminoglycanes, distribués de façon différente dans les tissus.
Les molécules sulfatées ont une forte charge négative contribuant à retenir l'eau et les ions Na^+.
A l'exception de l'acide hyaluronique, les glycosaminoglycanes se lient à des protéines pour former les protéoglycanes.
La présence de glycosaminoglycanes spécifiques dans différents tissus confère des propriétés particulières de diffusion et de liaison à leur matrice extracellulaire.



Les GAGs présentent les propriétés suivantes :

- une forte charge négative car d'une part, dans toutes les molécules de GAGs, l'un des sucres des unités disaccharidiques répétées est une glycosamine (N-acétyl glucosamine ou N-acétyl galactosamine) souvent sulfatée (SO^{3-}) ; d'autre part, très souvent, le second sucre est un acide uronique avec un groupement carboxyle (COO^-) ;
- un comportement très hydrophile car ils ne peuvent pas se replier en structure compacte, gardant ainsi une conformation largement déployée ;
- une rétention d'ion positifs (par exemple, Na^+) et d'eau, maintenant ainsi l'architecture tissulaire du fait de la turgescence qui en résulte, et prévenant la déformation due aux forces de contrainte ;
- à l'exception de l'acide hyaluronique, création de liaisons covalentes avec des protéines pour former des protéoglycanes, volumineuses molécules capables de maintenir un large secteur d'hydratation dans la matrice extracellulaire. L'organisation spatiale et la charge des protéoglycanes facilitent la diffusion sélective de différentes molécules, probablement en permettant des variations de la taille des pores du gel matriciel. Ce phénomène est particulièrement important dans la membrane basale du glomérule rénal (voir Fig. 15.7).

Les protéines fibrillaires sont responsables des propriétés élastiques des tissus de soutien.

Les quatre protéines principales qui forment les fibrilles de la matrice extracellulaire sont :

- le collagène,
- la fibrilline,
- l'élastine,
- la fibronectine.

Le rôle de ces protéines est d'assurer les différentes propriétés élastiques des tissus de soutien et l'ancrage des autres éléments cellulaires dans les tissus.

Les collagènes forment une grande famille de protéines et sont les composants fibrillaires les plus importants.

Les collagènes constituent une famille de protéines relativement proches les unes des autres, pouvant se grouper pour former des filaments, des fibrilles ou des réseaux, interagissant avec d'autres protéines pour assurer le soutien de la matrice extracellulaire. Il existe au moins 20 types de chaînes polypeptidiques collagènes (chaînes alpha), correspondant à différents gènes, qui se combinent pour constituer différentes formes structurales (Fig. 4.3).

Les collagènes se répartissent en plusieurs familles selon leur structure :

- les **collagènes fibrillaires** : types I, II, III, V, XI ;
- les **collagènes des aponévroses** : (collagène associé à des fibrilles, de structure hélicoïdale triple incomplète) : types IX, XII et XIV ;
- les **collagènes à chaîne courte** : types VIII et X ;
- les **collagènes des membranes basales** : type IV ;
- les **autres collagènes** : types VI, VII et XIII.

Les collagènes des types I, II et III s'organisent comme une corde en fibrilles ; ce sont les types principaux de collagènes fibrillaires.

Les fibres de collagène (type I) résistent aux forces de tension dans les tissus, rendant ainsi leur orientation et leurs liaisons interfibrillaires variables en fonction de l'environnement local. Sur les préparations histologiques, les fibres de collagène sont colorées en rose (Fig. 4.4) ; elles jouent un rôle prédominant dans l'élasticité des tissus.

Les fibres réticulaires (encore appelées fibres de réticuline) sont de fines fibrilles d'environ 20 nm de diamètre de collagène de type III (Fig. 4.5). Elles forment un réseau lâche dans de nombreux tissus de soutien et sont particulièrement abondantes sous les membranes basales, où on pense qu'elles ont une fonction de soutien en tant que constituant de la lame fibroréticulaire (voir Fig. 4.11c).

Les fibres de réticuline peuvent être considérées comme une fine armature en réseau soutenant une matrice extracellulaire spécialisée. Dans le tissu lymphoïde des ganglions lymphatiques et de la rate et dans le tissu hématopoïétique de la moelle osseuse, elles représentent les principales fibres de la matrice extracellulaire formant une charpente. Dans les organes parenchymateux tels le foie et le rein, elles constituent un réseau soutenant les cellules épithéliales spécialisées.

Le collagène de type IV s'assemble en réseau plus qu'en fibrilles et est limité à la formation des membranes basales (voir page 55).

Le collagène de type VII constitue les fibres d'ancrage de quelques membranes basales.

Le collagène de type VIII forme un treillage hexagonal dans la membrane de Descemet de la cornée.

Les principales molécules de collagène sont élaborées par les fibroblastes (voir page 57), mais le collagène peut aussi être produit par d'autres cellules de soutien dérivées du mésenchyme, ainsi que par un certain nombre de cellules épithéliales et endothéliales (collagène de type IV des membranes basales).



Fig. 4.4 Fibres de collagène
Sur des préparations colorées par l'H.E., les fibres de collagène apparaissent roses, ce qui les rend parfois difficiles à distinguer des autres structures également colorées en rose (cellules de soutien, endothéliums vasculaires). Des colorations spéciales peuvent être utilisées (voir Fig. 4.13) pour les mettre davantage en évidence. On peut également employer des techniques d'immunohistochimie pour caractériser les différents types moléculaires de collagène, mais ceci est rarement effectué en routine.

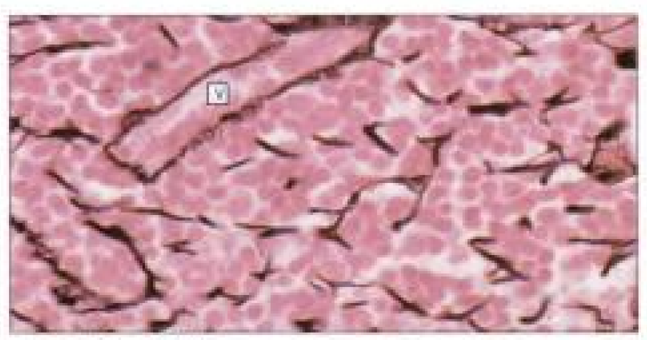


Fig. 4.5 Fibres de réticuline
Les fibres de réticuline sont invisibles sur des coupes colorées à l'H.E. mais peuvent être mises en évidence par des techniques d'imprégnation argentique. Ici, les fibres de réticuline d'un ganglion lymphatique apparaissent, en microscopie optique, comme de fines lignes noires, alors que les cellules lymphoïdes ont une contre-coloration rouge (V=vaisseau).

Type	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI
Morphologie	grosses fibres	petites fibres	petites fibres	feuillets	fines fibrilles	fines fibrilles	courtes fibrilles striées	chaînes et treillages	fibrilles	courtes chaînes	fibrilles
Localisation	derme, tendons, os, ligaments, aponévroses, cartilage fibreux, cornée, tissu de soutien lâche	cartilages hyalin et élastique, disques vertébraux, corps vitré	vaisseaux sanguins, organes parenchymateux, moelle osseuse, muscle lisse, nerfs, poumons, peau fœtale, tissus lymphoïdes	membrane basale, lame externe, cristallin	membrane basale placentaire, muscles lisse et squelettique	ubiquitaire	fibrilles d'ancrage dans la membrane basale de la peau et de l'amnios	endothélium	cartilage	cartilage en cours de minéralisation	cartilage

Fig. 4.3 Différents types de collagènes

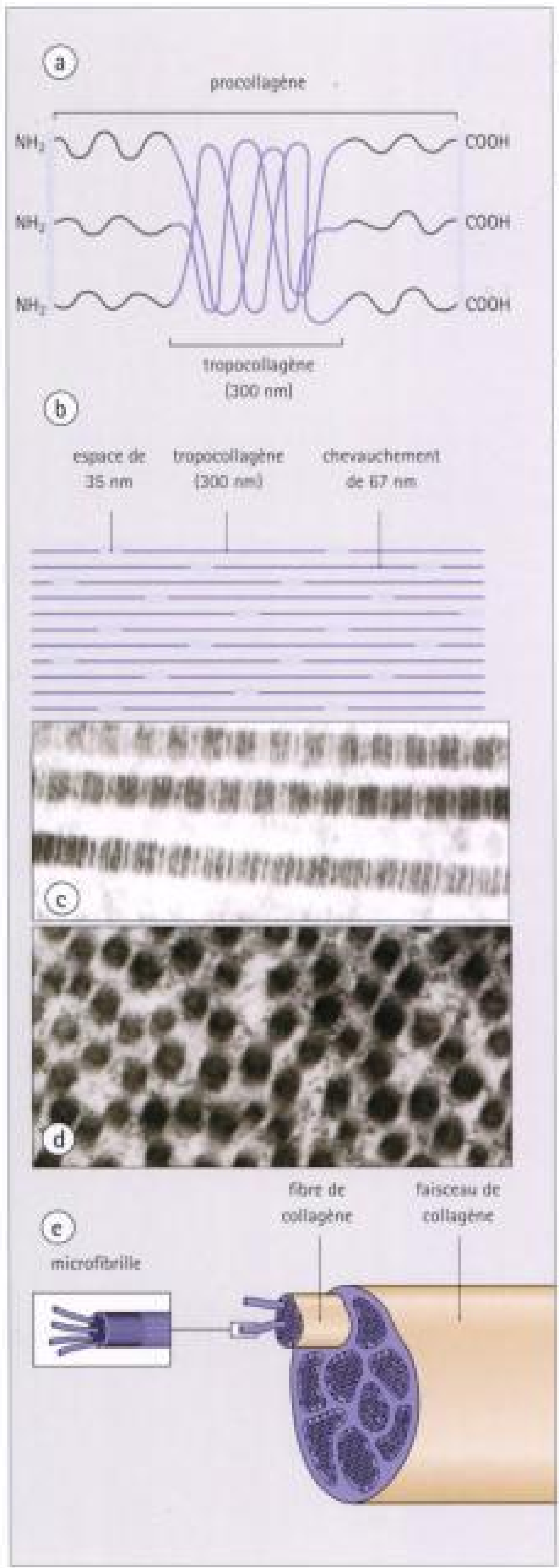


Fig. 4.6 Collagène fibrillaire

ⓐ Le collagène est formé de trois chaînes polypeptidiques alpha qui s'associent en triple hélice (**procollagène**). Chacune de ces trois chaînes est initialement sécrétée avec des prolongements à ses extrémités carboxylique et aminée, empêchant l'assemblage en microfibrilles à l'intérieur de la cellule.

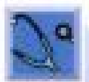
ⓑ Le clivage des résidus terminaux carboxyliques et aminés, lors de l'excrétion dans le milieu extracellulaire, libère la région centrale fonctionnelle (**tropocollagène**) et permet l'alignement des molécules de tropocollagène pour former les microfibrilles. Chaque molécule de tropocollagène mesure 300 nm de long, et s'associe aux autres molécules latéralement avec un chevauchement de 67 nm, à l'origine de la striation périodique de 67 nm et longitudinalement avec un espace de 35 nm.

ⓒ Collagène en microscopie électronique, présentant une périodicité de 67 nm.

ⓓ Coupe transversale du collagène en microscopie électronique.

ⓔ Les filaments initiaux (**microfibrilles**) s'associent en **fibres** et les fibres en gros **faisceaux** grâce à des liaisons croisées serrées entre des molécules adjacentes au niveau de résidus lysine ; ceci contribue à la résistance mécanique des fibres de collagène tissulaires.

Les fibres de collagène sont construites à partir de précurseurs protéiques (chaînes alpha) assemblés pour former des structures rigides linéaires en triple hélice, sécrétées ensuite par les fibroblastes. Après un clivage protéolytique, les fragments hélicoïdaux s'assemblent en longs filaments et se regroupent en fibres et les fibres en faisceaux, par réticulation (Fig. 4.6).



MALADIES DUES A DES ANOMALIES DU COLLAGÈNE

Il existe de nombreuses maladies héréditaires dues à des mutations des gènes codant pour le collagène. Leur conséquence clinique principale est une diminution de l'élasticité tissulaire, responsable d'une hyperlaxité ou d'une fragilité anormale.

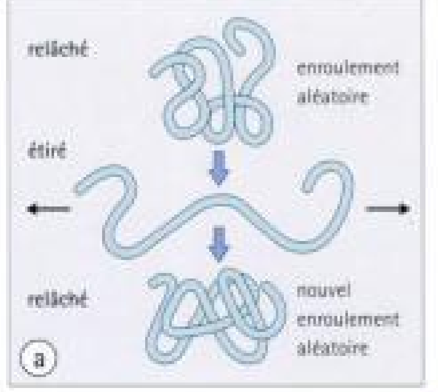
Maladies importantes :

L'ostéogenèse imparfaite est un syndrome dans lequel la formation de collagène défectueux est liée à des anomalies génétiques, se traduisant par une fragilité osseuse excessive. Les sujets atteints souffrent de fractures à répétition provoquées par des traumatismes minimes. Il existe plusieurs sous-types génétiques de cette maladie, mais la plupart des cas est due à des mutations ponctuelles des gènes codant pour le collagène de type I.

Le syndrôme d'Ehlers-Danlos est caractérisé par une extensibilité anormale de la peau et une hyperlaxité articulaire, aboutissant à des luxations répétées. Il en existe également plusieurs sous-types génétiques. Certaines formes sont dues à des mutations des gènes codant pour le collagène de type I.

L'élastine est une protéine qui s'assemble en fibres extensibles et élastiques, et en feuillets.
L'élastine est une protéine hydrophobe, qui s'assemble en filaments et en feuillets par réticulation (Fig. 4.7). C'est le principal composant des fibres élastiques. Comme le collagène, elle est produite par les fibroblastes.

Les fibres élastiques sont formées par l'interaction de l'élastine et de la fibrilline. Les microfibrilles de fibrilline organisent l'élastine sécrétée de telle sorte que cette dernière se dépose et s'individualise en fibres entre les microfibrilles (Fig. 4.8). Comme leur nom l'indique, les fibres élastiques confèrent aux tissus leur élasticité et leur permettent de se rétracter après étirement. Elles sont un constituant important de nombreux tissus de soutien.



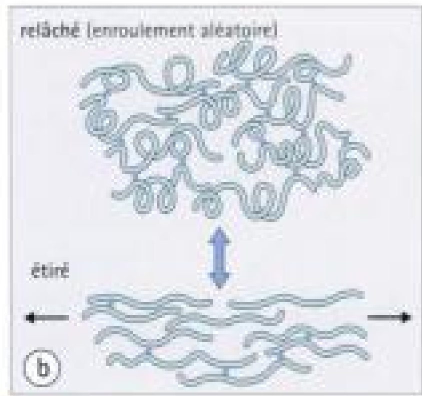
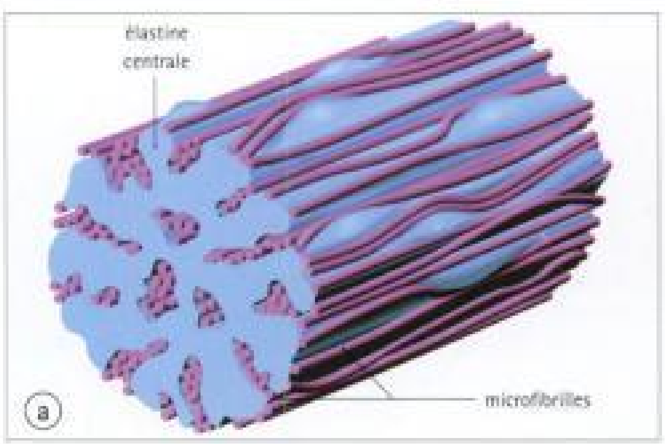
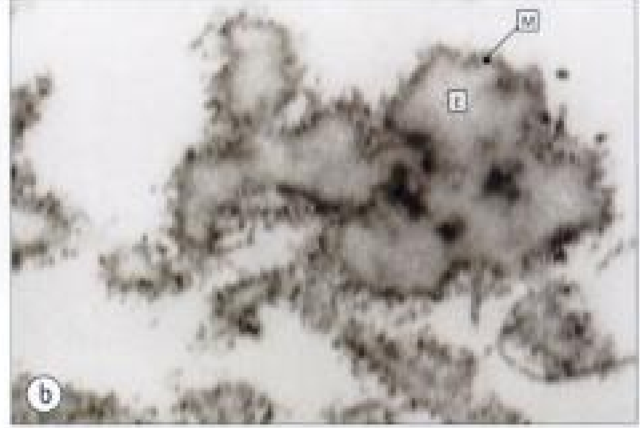


Fig. 4.7 Elastine
ⓐ L'élastine a une structure enroulée de façon aléatoire à l'état relâché et qui se modifie après chaque étirement.
ⓑ Les molécules d'élastine présentent des liaisons covalentes qui leur permettent de s'étirer et de s'enrouler de manière réversible, et de se disposer en fibres ou en feuillets.





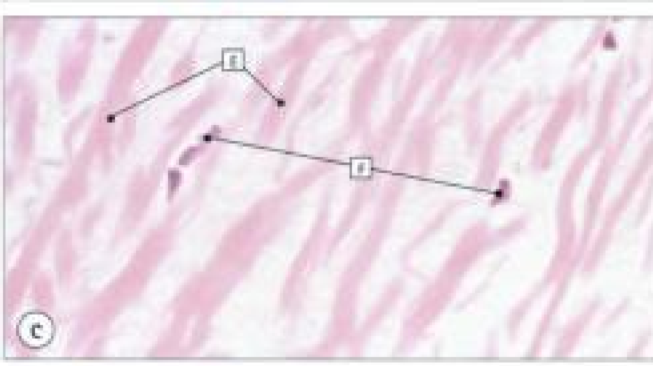




Fig. 4.8 Fibres élastiques
ⓐ Les fibres élastiques sont constituées de microfilaments glycoprotéiques (fibrilline) entourant et organisant la région centrale réticulée d'élastine.
ⓑ En microscopie électronique, l'élastine centrale apparaît comme une zone dense aux électrons (E) avec des microfilaments (M) disposés en périphérie. Ces microfilaments jouent un rôle important lors de la formation du tissu élastique, puis leur nombre diminue avec l'âge.
ⓒ Sur les préparations histologiques colorées à l'H.E., les fibres élastiques (E) apparaissent comme des structures éosinophiles claires vitreuses, prenant les colorants acides tels l'éosine, avec une plus grande affinité que les fibres de collagène. (F=fibroblastes).
ⓓ Les fibres élastiques peuvent être colorées par des techniques spéciales. Ici, les fibres élastiques (E) du derme sont bien colorées par le bleu de toluidine et contrastent avec les fibres de collagène (C) faiblement colorées.

Les microfibrilles sont constituées de fibrilline et sont des composants importants des fibres élastiques.
La fibrilline, glycoprotéine récemment caractérisée, est l'élément principal des microfibrilles extracellulaires, de 8 à 12 nm de diamètre, constituant les fibres élastiques (voir Fig. 4.8). On les retrouve également dans la matrice extracellulaire du glomérule rénal et dans le ligament suspenseur du cristallin.

Ces microfibrilles sont abondantes dans la matrice extracellulaire contenant des fibres élastiques, en particulier dans le poumon, la peau et la paroi des vaisseaux sanguins..

Les microfibrilles interviennent dans l'adhésion entre les différents composants de la matrice extracellulaire.



LE SYNDROME DE MARFAN EST DU A DES MUTATIONS DES GÈNES CODANT POUR LA FIBRILLINE

Les sujets atteints de la maladie de Marfan sont anormalement grands, ont une large envergure des bras, présentent souvent une subluxation du cristallin et sont prédisposés aux ruptures de l'aorte.

Ces anomalies sont liées à l'absence de fibrilline qui, à l'état normal, interagit avec l'élastine dans les tissus. Il est facile de comprendre pourquoi le cristallin se luxe, puisque ses ligaments suspenseurs contiennent normalement de la fibrilline ; de même, la perte d'élasticité au niveau de l'aorte fragilise sa paroi et prédispose à sa rupture. La croissance des os longs est contrôlée par la fibrilline : en son absence, cette croissance n'est plus freinée.

La fibronectine participe à l'adhésion entre de nombreuses cellules et les composants de la matrice extracellulaire.
La fibronectine est une glycoprotéine multifonctionnelle qui existe sous trois formes principales :

- une protéine plasmatique circulante ;
- une protéine attachée transitoirement à la surface de la plupart des cellules ;
- des fibrilles insolubles, constituant une partie de la matrice extracellulaire, formées de dimères de fibronectine liés les uns aux autres par des ponts disulfures.

L'importance fonctionnelle de la fibronectine tient à sa capacité d'adhérer à différents constituants tissulaires car elle possède des sites liant le collagène et l'héparine, et porte des molécules d'adhésion.



La fibronectine est reconnue par des protéines réceptrices de la surface des membranes plasmiques, permettant l'adhésion à la matrice extracellulaire. De tels récepteurs à la fibronectine font partie des intégrines (Fig. 4.9). Lorsque les tissus se développent, la fibronectine se lie aux surfaces cellulaires, par l'intermédiaire des intégrines, et joue vraisemblablement un rôle dans l'organisation du dépôt puis de l'orientation des premières fibrilles de collagène, grâce à ses sites d'attache au collagène.

Les récepteurs à la fibronectine étant liés à l'actine cellulaire, l'orientation du cytosquelette interne de la cellule influence celle de la matrice extracellulaire.

Glycoprotéines structurales extracellulaires.
Plusieurs protéines non filamenteuses servent d'intermédiaire à l'interaction entre les cellules et la matrice extracellulaire et interagissent avec des récepteurs cellulaires superficiels . Leur répartition varie d'un tissu à l'autre. Les mieux caractérisées d'entre elles sont la laminine, l'entactine et la ténascine.

La laminine, glycoprotéine sulfatée, est un constituant majeur des membranes basales. Elaborée par la plupart des cellules épithéliales et endothéliales, c'est une molécule contournée avec des sites de liaison pour des intégrines (Fig. 4.9), pour l'héparane-sulfate, pour le collagène de type IV et l'entactine (voir plus loin). Les multiples ligands de la laminine en font une molécule extracellulaire majeure de liaison entre les cellules et la matrice extracellulaire. Il en existe plusieurs types, spécifiques de différents tissus.

L'entactine est une glycoprotéine sulfatée, composant de toutes les membranes basales, et qui se lie à la laminine. On pense qu'elle a un rôle de protéine de liaison entre la laminine et le collagène de type IV.

La ténascine, glycoprotéine extracellulaire intervenant dans l'adhésion cellulaire, est exprimée surtout par les tissus embryonnaires. On pense qu'elle joue un rôle important dans les phénomènes de migration cellulaire, lors du développement du système nerveux.

MEMBRANE BASALE

Les membranes basales sont des feuillets de matrice extracellulaire, qui séparent les cellules parenchymateuses des tissus de soutien.

Les membranes basales sont des feuillets spécialisés constitués de protéines de la matrice extracellulaire et de GAGs. Elles agissent comme interface entre les cellules parenchymateuses et les tissus de soutien.

Elles sont associées aux cellules épithéliales, musculaires et de Schwann, et forment également une membrane limitante dans le système nerveux central.

Les membranes basales sont constituées de cinq composants principaux : collagène de type IV (Fig. 4.10), laminine, héparane-sulfate, entactine et fibronectine. A l'exception de la fibronectine, ceux-ci sont synthétisés par les cellules parenchymateuses. Elles contiennent de plus de nombreuses protéines mineures mal caractérisées, ainsi que des GAGs.

La structure générale des membranes basales est bien connue (Fig. 4.11), mais il existe en plus des protéines mineures et des constituants carbohydratés spécifiques de certains tissus : ainsi, par exemple, la membrane basale du rein diffère de celle de la peau .

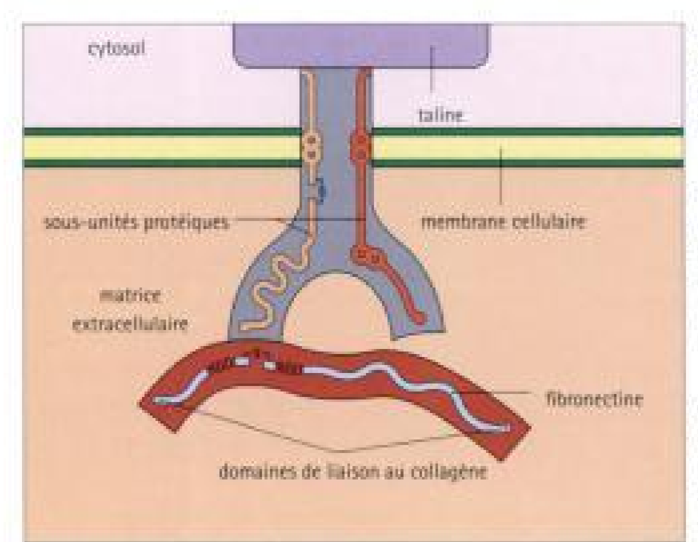
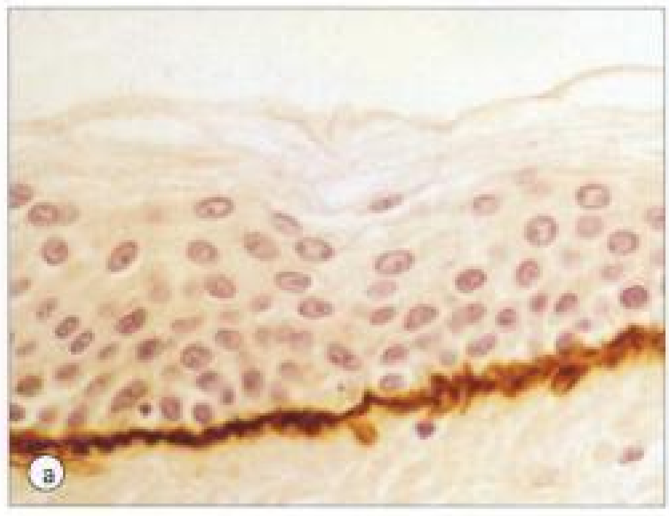


Fig. 4.9 Intégrines
Les intégrines constituent une classe de molécules d'adhésion cellulaire dont 16 ont un rôle connu. Elles sont constituées de deux sous-unités protéiques.

Le **récepteur à la fibronectine**, représenté ici, est le mieux connu de la famille des intégrines ; il possède un domaine cytoplasmique lié à l'actine (grâce à la taline et à la fibuline, protéine récemment décrite), un domaine transmembranaire, et des domaines extracellulaires se liant à la fibronectine. Ainsi, cette protéine unit le réseau d'actine intracellulaire à la matrice extracellulaire, au niveau de contacts régionaux (voir Fig. 3.10). Le récepteur à la laminine appartient également à la famille des intégrines.

Les intégrines peuvent se lier à d'autres protéines membranaires et agir en tant que molécules d'adhésion. Certaines peuvent aussi se lier aux composants de la matrice extracellulaire et provoquer l'adhésion cellule-matrice, les principaux ligands de la matrice extracellulaire étant la fibronectine, la laminine, les collagènes, la ténascine et la thrombospondine.



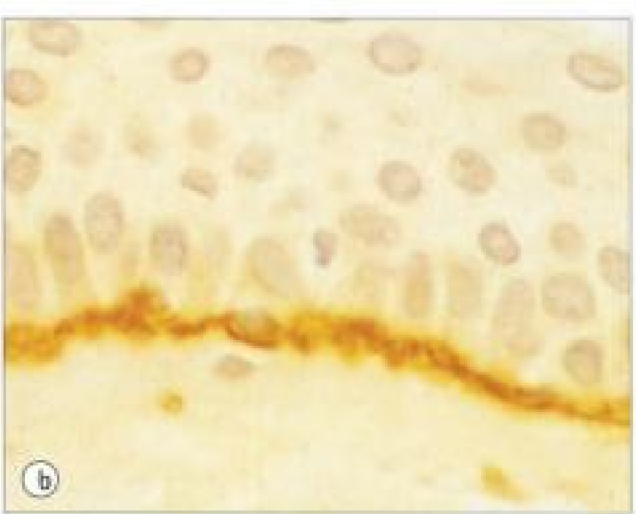


Fig. 4.10 Membrane basale
La membrane basale peut être mise en évidence par des colorations immunochimiques, spécifiques de la laminine (4.10a) ou du collagène de type IV (4.10b).

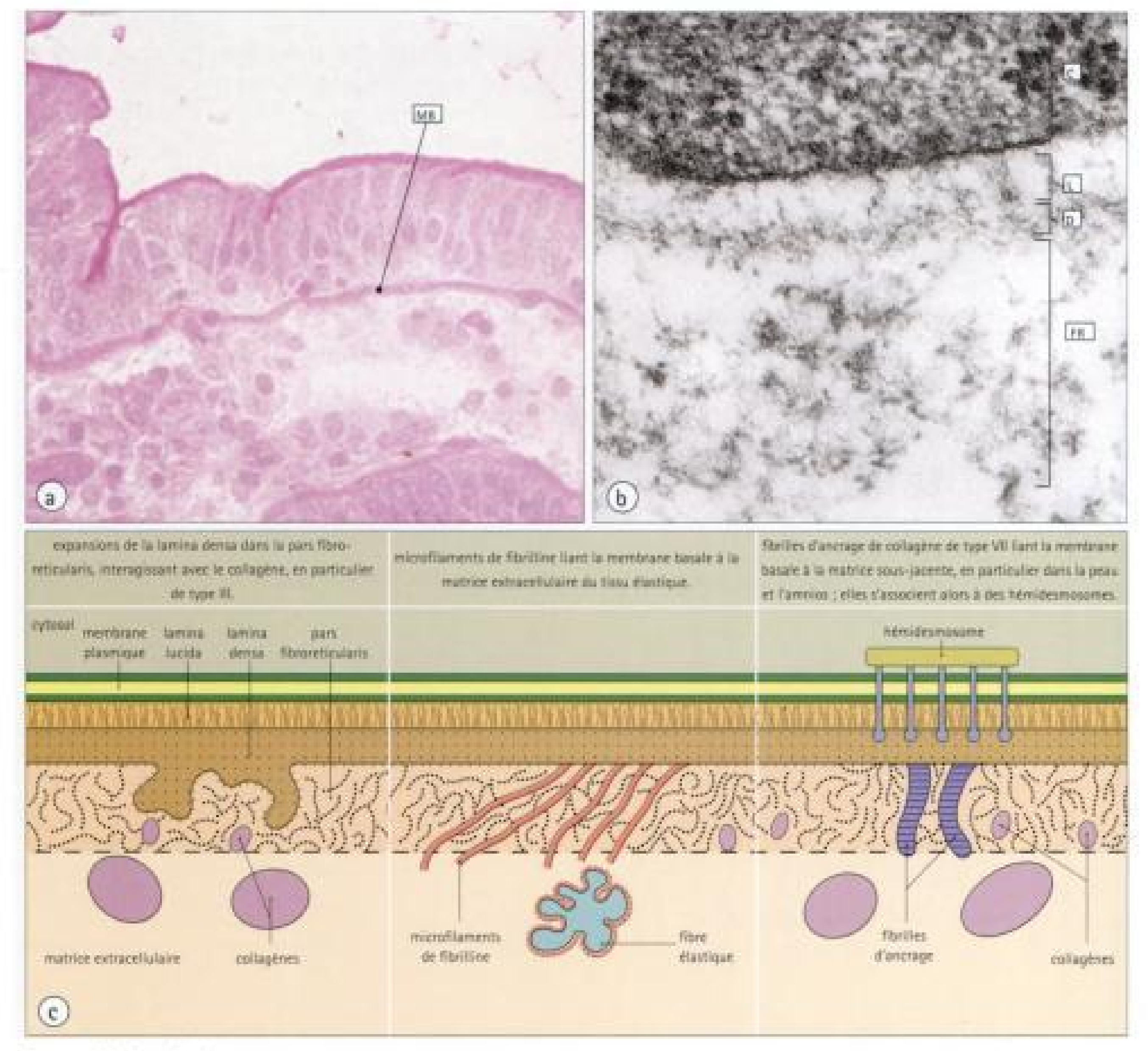


Fig. 4.11 Membrane basale

ⓐ Les préparations histologiques colorées à l'H.E. ne permettent pas de distinguer la membrane basale car elle est peu épaisse (0,05 micron) et ne se colore pas avec cette technique ; toutefois, sa richesse en glycoprotéines est détectable par le PAS qui met en évidence une ligne discrètement rouge-violet (MB).

L'immunohistochimie peut également mettre en évidence des composants spécifiques des membranes basales, tels que la laminine et le collagène de type IV.

ⓑ En microscopie électronique, la membrane basale est composée de plusieurs couches (**lamina**). La **lamina densa** (D) est une couche dense aux électrons, de 30 à 100 nm d'épaisseur, séparée des cellules épithéliales (C) par une couche claire, la **lamina lucida** (L), habituellement de 60 nm d'épaisseur.

De l'autre côté de la lamina densa, une couche raréfiée d'épaisseur variable, la **pars fibroreticularis** (FR), fusionne avec les protéines fibreuses de la matrice extracellulaire. En microscopie optique, la partie visible colorée par le PAS et l'argent correspond surtout à la pars fibroreticularis.

Le terme de **lame basale** devrait être strictement réservé à l'aspect en microscopie électronique de la lamina densa. Cependant, on l'emploie souvent comme synonyme de membrane basale en microscopie optique, surtout lorsqu'on utilise une détection immunohistochimique mettant en évidence des composants spécifiques de la lame basale.

ⓒ La pars fibroreticularis arrime la membrane basale à la matrice extracellulaire par trois mécanismes principaux illustrés ici ; ces mécanismes varient selon les localisations.

La membrane basale est impliquée principalement dans l'adhésion cellulaire, la constitution d'une barrière de diffusion et la régulation de la croissance cellulaire.

La membrane basale a trois fonctions principales :

- elle constitue une interface d'adhésion entre les cellules parenchymateuses et la matrice extracellulaire moins spécialisée : les cellules possèdent des mécanismes d'adhésion qui les attachent à la membrane basale, cette dernière étant elle-même fortement ancrée à la matrice extracellulaire des tissus de soutien, particulièrement au collagène. Quand une telle interface existe dans des tissus non épithéliaux, par exemple autour des cellules musculaires, on parle de **lame externe**.
- elle agit comme un tamis moléculaire (barrière de perméabilité) portant des pores dont la taille dépend de la charge et de l'arrangement spatial des GAGs qui la constituent. Ainsi, la membrane basale des vaisseaux sanguins prévient la diffusion de grosses protéines dans les tissus, celle du rein permet la production d'urine mais empêche la perte de protéines à partir de l'ultrafiltrat plasmatique, et celle du poumon permet la diffusion des gaz.
- elle contrôle probablement l'organisation cellulaire et la différenciation par l'interaction entre récepteurs de surface cellulaires et molécules de la matrice extracellulaire. Ces interactions font l'objet de recherches intenses, particulièrement la recherche de mécanismes qui pourraient prévenir la dissémination et la prolifération de cellules cancéreuses dans l'organisme.

ADHÉSION CELLULAIRE À LA MATRICE EXTRACELLULAIRE

L'adhésion des cellules à la matrice extracellulaire fait intervenir quatre types principaux de jonctions.

L'organisation de cellules en tissus et organes fonctionnels dépend des fonctions de soutien de la matrice extracellulaire et des cellules qui la produisent. Tout comme il existe des jonctions intercellulaires (voir pages 36-37), il existe des jonctions entre cellules et matrice extracellulaire, également essentielles au maintien de l'intégrité structurale.

Les jonctions entre cellules et matrice extracellulaire comportent entre autres :

- les hémidesmosomes (voir Fig. 3.12) qui amarrent les filaments intermédiaires du cytosquelette des cellules à la membrane basale ;
- les contacts en foyer (voir Fig. 3.10) qui amarrent le cytosquelette d'actine à la membrane basale. L'interaction fait intervenir les récepteurs à la fibronectine (voir Fig. 4.9) ;
- les récepteurs à la laminine (voir Fig. 4.9) qui amarrent les cellules à la membrane basale dont la laminine est un constituant majeur ;
- les glycoprotéines non intégrines (que possèdent de nombreuses cellules) qui se lient au collagène et à d'autres composants de la matrice extracellulaire.

FAMILLE DES CELLULES DE SOUTIEN

Les cellules de soutien dérivent du mésenchyme embryonnaire.

Au cours de l'embryogenèse, des cellules mésenchymateuses en développement se différencient en une variété de cellules de soutien : fibroblastes, myofibroblastes, lipoblastes, ostéoblastes et chondroblastes.

L'addition de " blaste " à la racine du nom d'une cellule de soutien indique que la cellule est en croissance ou sécrète un matériel de matrice extracellulaire. Les cellules de soutien en phase quiescente dans les tissus portent le suffixe " cyte " (par exemple : fibrocyte, ostéocyte, chondrocyte).

Les fibroblastes et les fibrocytes peuplent le tissu fibreux qui est le plus important des tissus de soutien.

Les fibroblastes (Fig. 4.12) produisent le tissu fibreux, composé principalement de fibres de collagène associées à des GAGs, des fibres élastiques et des fibres de réticuline (Fig. 4.13). Le tissu fibreux est dit lâche lorsque les fibres de collagène sont fines, disposées au hasard et éparses, et dense lorsqu'elles sont épaisses et s'entrecroisent. Le degré d'organisation et l'orientation des fibres de collagène varient de place en place en fonction des contraintes tissulaires locales. Les tendons et les ligaments sont constitués de tissu fibreux très dense et très orienté.

Le tissu fibreux est le principal tissu de soutien de la plupart des organes et possède les fonctions spécifiques suivantes :

- soutien des nerfs et des vaisseaux sanguins et lymphatiques ; les vaisseaux et les nerfs abondent dans le tissu fibreux lâche.
- séparation de couches fonctionnelles dans les organes (par exemple séparation de la muqueuse et des tissus sous-jacents) ; son organisation lâche et son contenu variable en fibres élastiques permettent la mobilité et l'étirement.
- soutien de populations de cellules immunes en transit ou résidentes (par exemple macrophages, lymphocytes, plasmocytes, mastocytes).
- formation de capsules fibreuses qui entourent la plupart des organes parenchymateux, tels le foie, la rate et les reins.
- formation du tissu adipeux contenu dans la plupart des organes, en entourant les adipocytes et en se mêlant à eux.

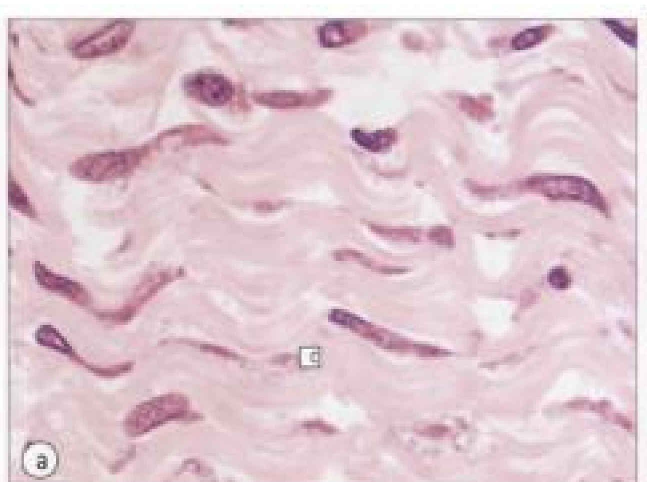
Les fibroblastes sont des cellules extrêmement robustes résistant à des traumatismes qui tueraient la plupart des autres cellules comme les nerfs, les cellules épithéliales ou le muscle. Ils sont importants pour la réparation tissulaire (voir page 64).

Les myofibroblastes possèdent à la fois des caractères des fibroblastes et des cellules musculaires lisses.

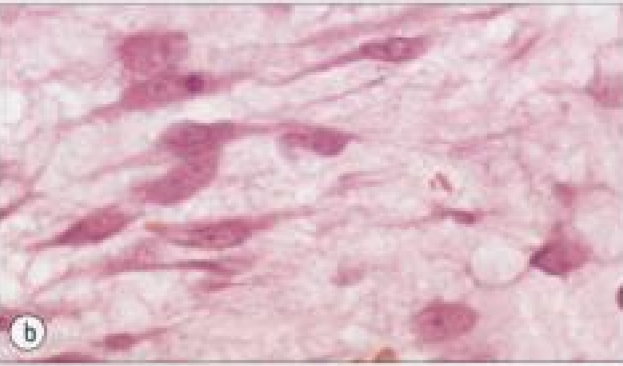
En microscopie optique, les myofibroblastes ressemblent à des fibroblastes, mais la microscopie électronique révèle leur contenu en agrégats de filaments d'actine associés à de la myosine, correspondant à une fonction contractile (voir page 75). A cause de cette particularité, ils ressemblent aux cellules musculaires lisses décrites page 72. Peu nombreux dans les tissus de soutien, on ne peut les identifier que par des techniques immuno-histochimiques ou ultrastructurales.



Les myofibroblastes se multiplient après une lésion tissulaire, soit à partir de myofibroblastes tissulaires non visibles à l'état normal, soit parfois par différenciation de fibrocytes. Ils produisent du collagène et leurs propriétés contractiles contribuent à la rétraction du tissu fibreux cicatriciel jeune.







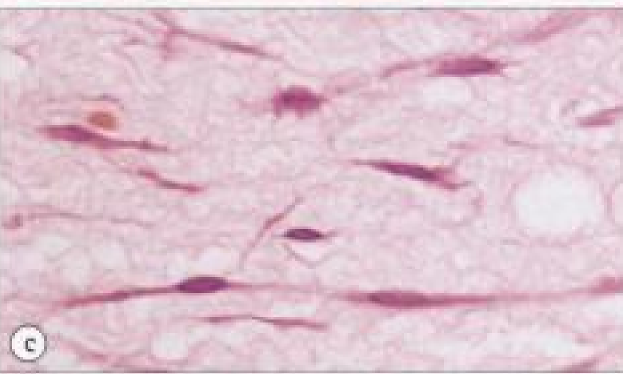


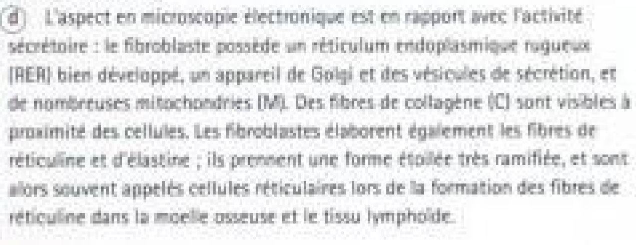


Fig. 4.12 Fibroblastes et fibrocytes

(a) Chez l'embryon, les cellules produisant du collagène se développent à partir du mésenchyme et apparaissent fusiformes, volumineuses ; elles sont entourées de collagène récemment sécrété (C) qui se colore en rose à l'H.E.

(b) Par la suite, les cellules produisant activement du collagène prennent le nom de fibroblastes ; elles sont caractérisées par un gros noyau ovoïde contenant un nucléole volumineux, une forme effilée avec des petits prolongements cellulaires et un cytoplasme basophile reflétant une synthèse protéique active.

(c) Quand la sécrétion de collagène cesse, le cytoplasme du fibroblaste perd sa basophilie, se rétracte, et son noyau se condense, traduisant l'absence de transcription d'ADN. Les cellules prennent alors le nom de fibrocytes (inactifs).



(d) L'aspect en microscopie électronique est en rapport avec l'activité sécrétoire : le fibroblaste possède un réticulum endoplasmique rugueux (RER) bien développé, un appareil de Golgi et des vésicules de sécrétion, et de nombreuses mitochondries (M). Des fibres de collagène (C) sont visibles à proximité des cellules. Les fibroblastes élaborent également les fibres de réticuline et d'élastine ; ils prennent une forme étoilée très ramifiée, et sont alors souvent appelés cellules réticulaires lors de la formation des fibres de réticuline dans la moelle osseuse et le tissu lymphoïde.

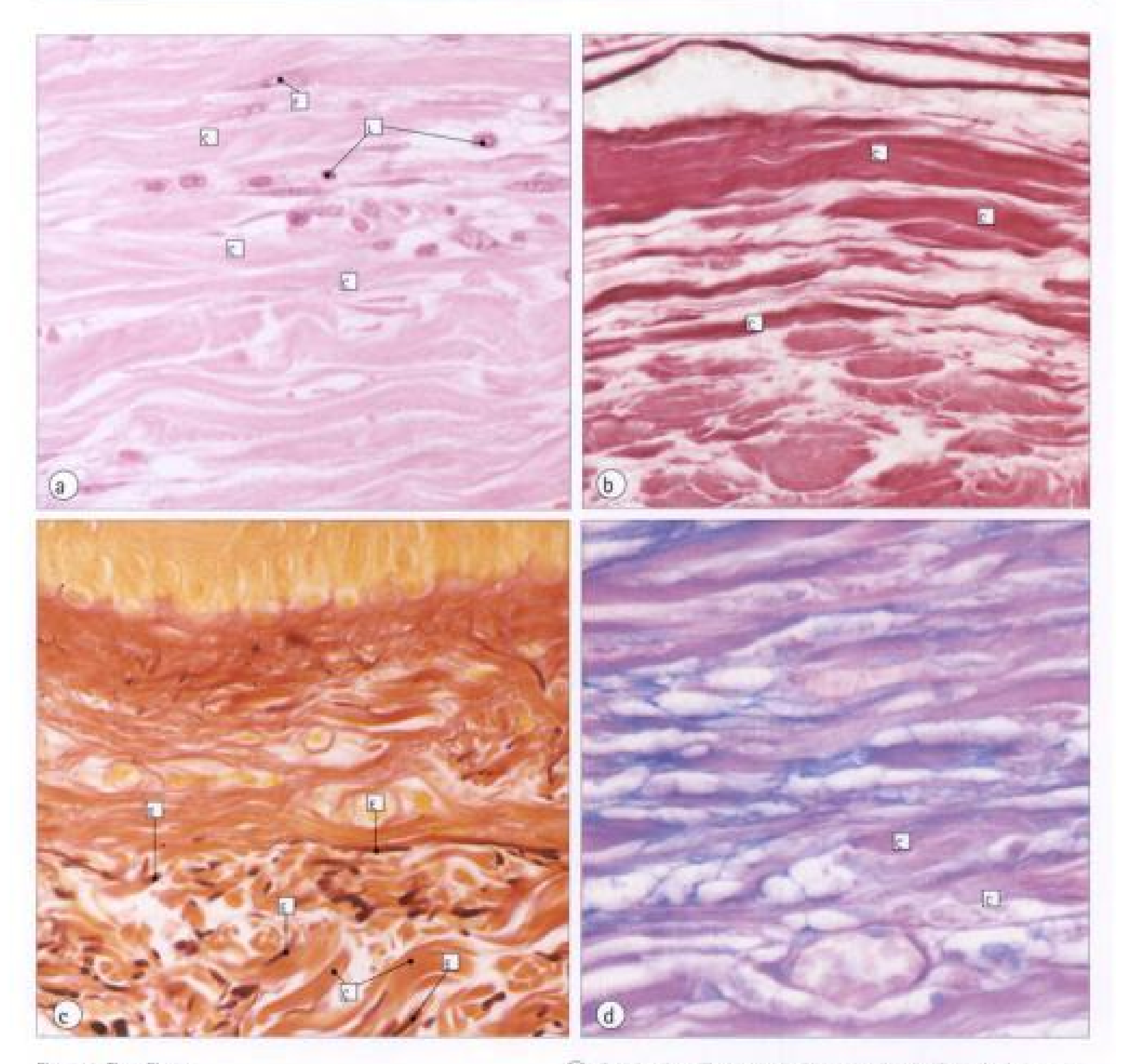


Fig. 4.13 Tissu fibreux

(a) Le tissu fibreux comporte une importante matrice extracellulaire, essentiellement constituée de fibres de collagène (C) qui se colorent à l'H.E. en rose clair. Les fibroblastes (F), peu nombreux, sont largement espacés. Des cellules immunitaires (lymphocytes (L), plasmocytes, macrophages, mastocytes) sont occasionnelles.

(b) Dans les tissus fibreux lâches, les fibres de collagène (C) peuvent être mises en évidence par des colorants présentant une affinité pour ces fibres (ici, le Van Gieson). Les faisceaux, d'épaisseur variable, se répartissent de manière aléatoire.

(c) Dans les tissus fibreux les plus lâches, il existe des fibres élastiques, non visibles sur les préparations colorées à l'H.E. En utilisant des colorations particulières, elles apparaissent sous une forme noire ondulée (E) contrastant avec la teinte orange du collagène (C). Les fibres élastiques sont retrouvées en quantité variable dans de nombreux tissus fibreux.

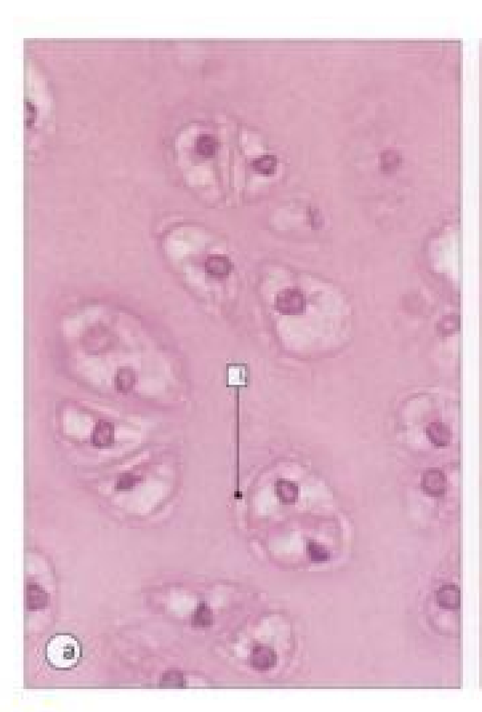
(d) Dans les zones de tissu fibreux non colorées à l'H.E., on peut mettre en évidence la richesse en GAGs par des colorants particuliers (ici, le bleu Alcian qui les colore en bleu). (C, collagène). Contrairement aux tissus fibreux lâches, les tissus fibreux denses, irréguliers, ne laissent que peu d'espace pour les GAGs, et apparaissent uniformément roses à l'H.E. Les fibroblastes sécrétant le collagène sont rares et dispersés.

Les chondroblastes et les chondrocytes produisent le cartilage, étroitement associé à l'os.

Les chondroblastes élaborent un tissu de soutien particulier appelé cartilage, composé en grande partie de GAGs associés à des fibres de collagène. Se développant à partir du mésenchyme embryonnaire, les chondroblastes apparaissent d'abord comme des amas de cellules vacuolisées avec une morphologie arrondie. Elles contrastent avec les cellules fusiformes du mésenchyme de voisinage qui se différencient en fibroblastes et constituent une lame limitante appelée **périchondre**.

Les chondroblastes contiennent du glycogène et des lipides en abondance, et la basophilie de leur cytoplasme, liée à la richesse en réticulum endoplasmique rugueux, traduit la synthèse intense des protéines de la matrice extracellulaire (Fig. 4.14a).

La croissance du cartilage résulte de la prolifération de chondroblastes au sein d'une matrice constituée (croissance interstitielle) et du développement de nouveaux chondroblastes à partir du périchondre (croissance par apposition). Après le dépôt de matrice cartilagineuse, les chondroblastes deviennent métaboliquement moins actifs : ils possèdent un petit noyau et un cytoplasme pâle indistinct, et prennent le nom de chondrocytes (Fig. 4.14b).



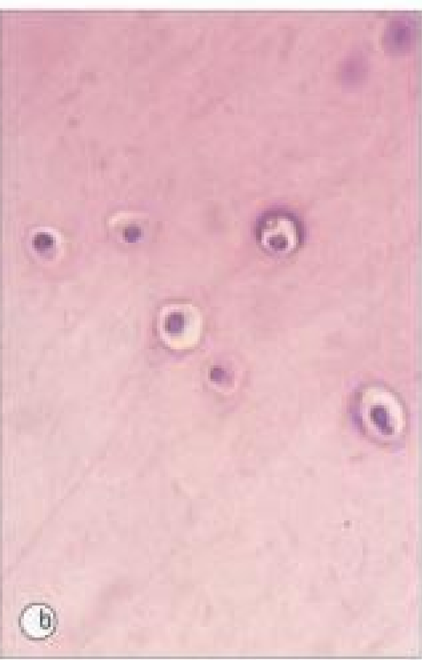


Fig. 4.14 Chondroblastes et chondrocytes
ⓐ Le chondroblaste, métaboliquement actif, possède un gros noyau vésiculeux au nucléole volumineux. La richesse du cytoplasme en lipides et en glycogène lui donne un aspect pâle vacuolisé. Lors de la fixation et de l'inclusion en paraffine, celui-ci a tendance à former un espace de rétraction appelé lacune (L), qui le sépare de la matrice extracellulaire.
ⓑ Le chondrocyte, beaucoup moins actif, est donc plus petit, avec un noyau condensé et un cytoplasme moins volumineux, reflétant son bas niveau d'activité métabolique.



Le cartilage possède deux constituants extracellulaires principaux :

- des protéines fibreuses (essentiellement du collagène de type II) qui confèrent la stabilité mécanique ;
- des GAGs en abondance qui résistent à la déformation due aux forces de compression.

Les fibres de collagène sont fines et organisées en un réseau entrelacé, qui se fond dans la matrice extracellulaire des tissus de soutien de voisinage. Les principaux GAGs sont l'acide hyaluronique, le chondroïtine-sulfate et le kératane-sulfate, liés à un axe protéique appelé agrécane pour constituer de volumineuses molécules de protéoglycanes, unies au réseau collagène par des liaisons covalentes.

Du fait de son important contenu en GAGs sulfatés, le cartilage se colore avec des colorants basiques comme l'hématoxyline, qui donne une couleur discrètement bleue sur les préparations à l'H.E. ; cela est particulièrement net autour des chondrocytes.

Le mode d'organisation de la matrice extracellulaire au sein du cartilage explique ses importantes propriétés :

- les protéoglycanes fortement liés forment une matrice hydratée avec une turgescence intrinsèque qui résiste à la déformation des forces de compression ;
- de petites molécules peuvent diffuser librement au sein de la matrice extracellulaire.

Classification des cartilages selon leur contenu en protéines fibreuses spécifiques.

Il existe trois types de cartilage, que l'on différencie en fonction des protéines fibreuses qu'ils contiennent :

- le cartilage hyalin ne contient que du collagène de type II (Fig. 4.15). Il constitue le modèle squelettique au cours du développement foetal, ultérieurement remplacé par de l'os, le cartilage de croissance des os longs de l'enfant, les surfaces articulaires (voir chapitre 13) et l'armature des voies respiratoires (voir Fig. 10.8).
- le cartilage fibreux (ou fibrocartilage) contient à la fois du collagène de type II et de type I (Fig. 4.16) ; c'est un constituant des disques intervertébraux, des insertions tendineuses sur les os et des jonctions entre les os plats du petit bassin.
- le cartilage élastique contient, outre le collagène de type II, des fibres élastiques (Fig. 4.17). On le trouve dans le pavillon de l'oreille, dans les parois du conduit auditif externe et de la trompe d'Eustache (voir chapitre 13), et dans l'épiglotte du larynx (voir Fig. 10.6).

Les ostéoblastes et les ostéocytes produisent l'os à partir d'une matrice extracellulaire appelée ostéoïde.

Les ostéoblastes élaborent la matrice de soutien des os, l'ostéoïde, qui se calcifie secondairement pour constituer l'os.

L'ostéoïde est composée essentiellement de collagène de type I, associé aux GAGs extracellulaires, chondroïtine-sulfate et kératane-sulfate. Deux glycoprotéines, la sialoprotéine et l'ostéocalcine, apparaissent propres à la matrice osseuse et lient le calcium, ayant ainsi un rôle probable dans la minéralisation de l'os. La cytologie et la structure de l'os et de sa matrice sont exposées dans le chapitre 13.

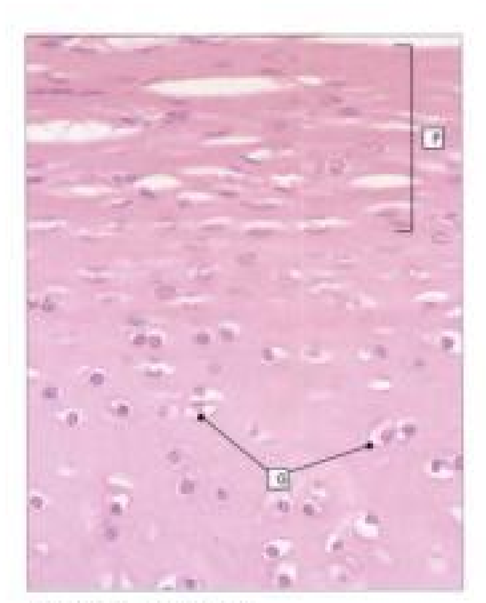


Fig. 4.15 Cartilage hyalin
Cartilage hyalin d'un enfant (période de croissance). Le périchondre (P), couche de fibroblastes fusiformes et de fibres de collagène de type I, fusionne avec la zone externe de la matrice extracellulaire éosinophile du cartilage. De nouveaux chondroblastes se différencient à partir du périchondre et permettent la croissance par apposition.

Les chondroblastes présentent ici une vacuolisation caractéristique correspondant à un artéfact lié à la préparation de la coupe (lacune). Ils se disposent souvent en petits groupes (G), mais peuvent se séparer quand les cellules élaborent la matrice cartilagineuse, durant la croissance interstitielle. Le périchondre est toujours associé au cartilage hyalin, sauf au niveau des surfaces articulaires.

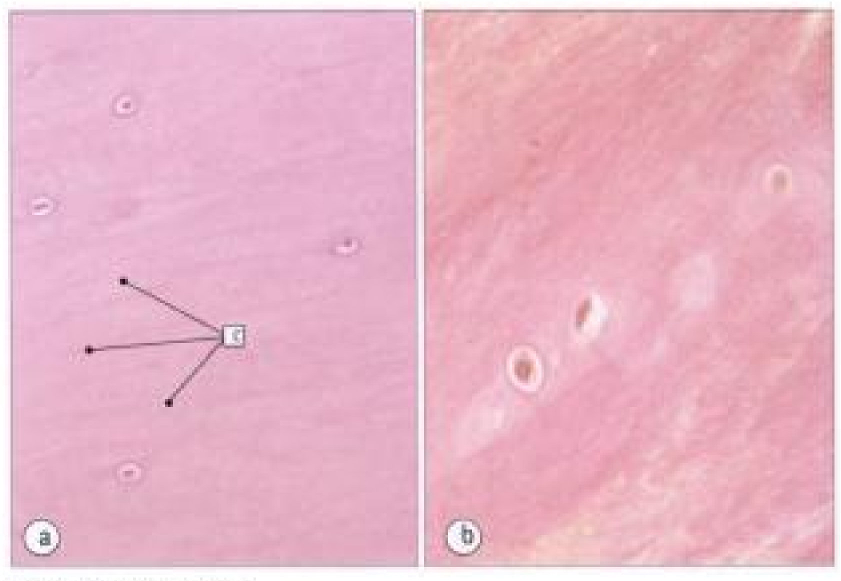


Fig. 4.16 Cartilage fibreux
ⓐ Le cartilage fibreux, coloré à l'H.E., présente des petits chondrocytes inactifs, dispersés dans une matrice extracellulaire éosinophile, au sein de laquelle on peut voir de grosses fibres de collagène (C). Ces fibres de collagène de type I fusionnent avec leurs homologues (type I) des tissus de soutien fibreux de voisinage.
ⓑ Le collagène de type I est ici coloré en rouge par la coloration de Van Gieson.

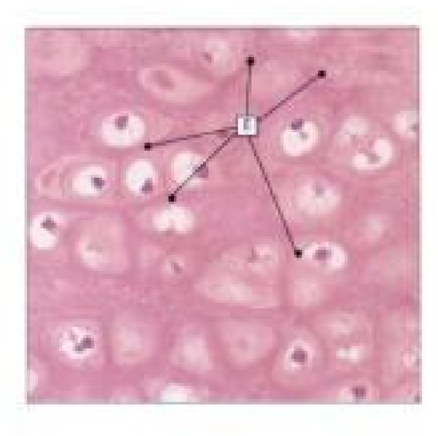


Fig. 4.17 Cartilage élastique
Le cartilage élastique a une architecture similaire à celle du cartilage hyalin, avec un périchondre et des chondrocytes contenus dans la matrice extracellulaire, mais il en diffère par son contenu en fibres élastiques. Celles-ci, qui apparaissent comme des faisceaux linéaires (E), colorés en rose vif, courant entre les cellules, confèrent résistance et élasticité au cartilage. Les fibres élastiques peuvent être mises en évidence par des méthodes de coloration spéciales.

Le tissu adipeux stocke des graisses et joue un rôle dans la régulation calorique du nouveau-né.

Les adipocytes se caractérisent par le stockage intracellulaire de graisses. Il existe deux types de tissu adipeux : le tissu adipeux uniloculaire et le tissu adipeux multiloculaire.

Le tissu adipeux uniloculaire (graisse blanche) se développe à partir du mésenchyme embryonnaire avec la formation de cellules fusiformes (lipoblastes) contenant de petites vacuoles lipidiques (Fig. 4.18). Ces cellules se différencient en adipocytes, qui stockent des graisses, source ultérieure d'énergie pour d'autres tissus de l'organisme (Fig. 4.19).

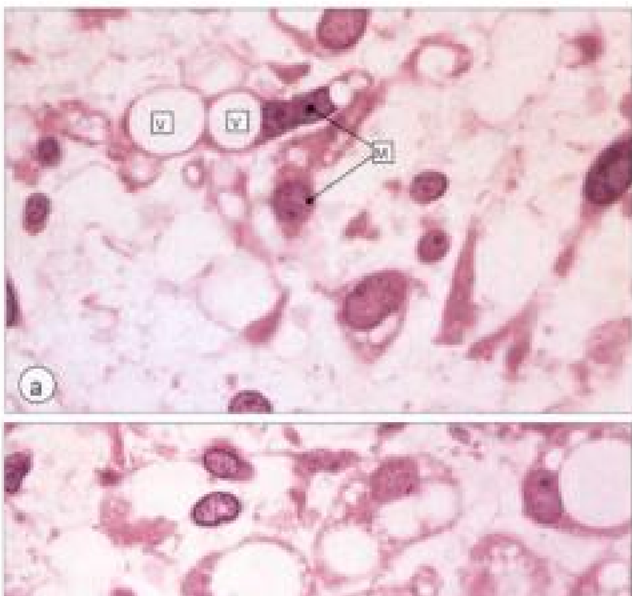
En microscopie électronique, les adipocytes possèdent un réticulum endoplasmique lisse abondant et de nombreuses vacuoles de pinocytose, qui jouent un rôle dans la synthèse et le transport des lipides. Chaque cellule est entourée d'une lame basale externe et il existe une matrice extracellulaire composée de fibres de réticuline (collagène de type III).

Le tissu adipeux multiloculaire (graisse brune) est plus abondant chez le nouveau-né, son développement foetal étant indépendant de celui du tissu adipeux uniloculaire. Sa fonction est de métaboliser des graisses pour produire de la chaleur pendant la période néonatale (Fig. 4.20).

En microscopie électronique, les cellules adipeuses multiloculaires contiennent, en plus des vacuoles lipidiques, de nombreuses mitochondries ; cela est en accord avec leur fonction de production de chaleur (métabolisme mitochondrial des acides gras).

La richesse en mitochondries est responsable à la fois de l'éosinophilie observée en histologie et de la coloration brunâtre observée macroscopiquement, d'où l'appellation de " graisse brune " parfois employée.

Le tissu adipeux multiloculaire ne persiste habituellement pas chez l'adulte : il disparaît pendant l'enfance, bien que de petites quantités puissent subsister (Fig. 4.21).



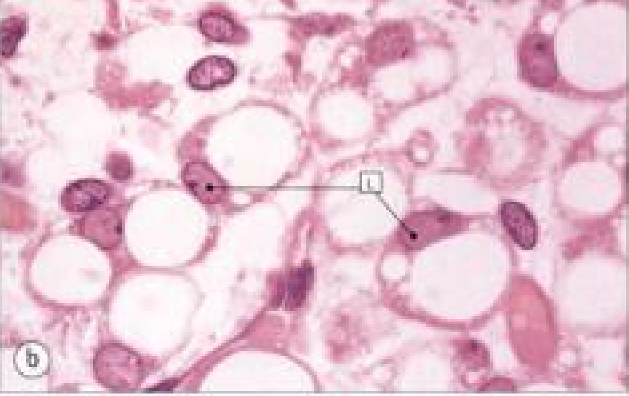


Fig. 4.18 Lipoblastes

(a) Chez le foetus, le premier signe de différenciation en lipoblaste est l'accumulation de multiples petites vacuoles (V) dans le cytoplasme des cellules mésenchymateuses fusiformes (M).

(b) Ensuite, les vacuoles fusionnent pour ne plus en former qu'une seule, volumineuse, dans le lipoblaste mature (L) qui a perdu sa forme effilée. L'augmentation du stockage lipidique refoule le cytoplasme et le noyau en périphérie d'une énorme vacuole.

Chaque lipoblaste produit des macromolécules de la matrice extracellulaire et est entouré d'une membrane basale.

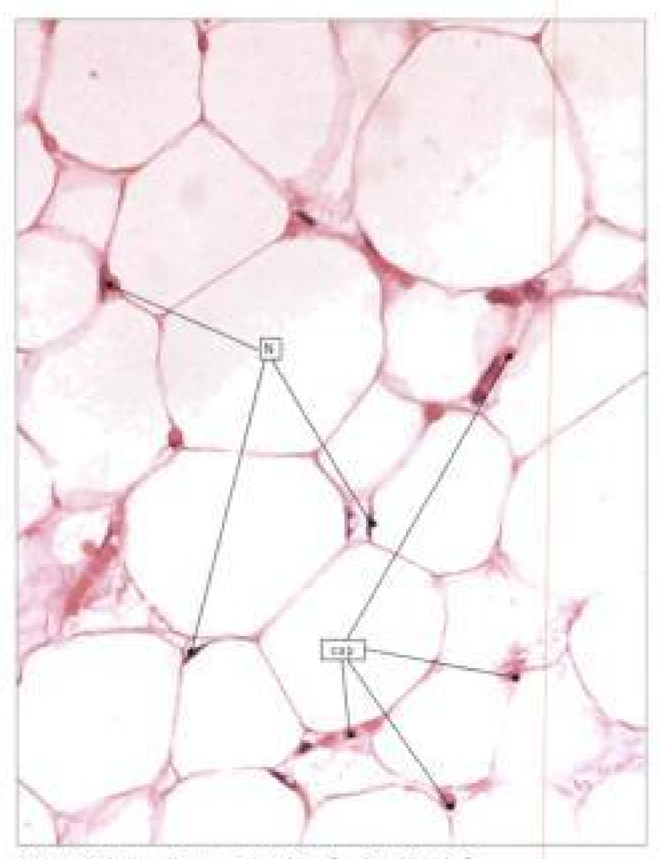
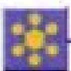


Fig. 4.19 Tissu adipeux uniloculaire (graisse blanche)

Les adipocytes de la graisse blanche, de forme polyédrique, ont une taille de 50 à 150 microns.

Sur les coupes colorées à l'H.E., ils apparaissent sous forme d'une traînée cytoplasmique entourant une vacuole, devenue optiquement vide du fait de la dissolution des graisses dans les solvants, lors de l'inclusion en paraffine. Un examen attentif révèle un discret noyau aplati (N) refoulé à un pôle de la cellule.

La richesse en fins vaisseaux capillaires sanguins (cap) permet les échanges métaboliques.



Le tissu adipeux uniloculaire, forme principale de stockage des graisses chez l'adulte, est organisé à la fois comme un tissu de soutien et comme un réservoir d'énergie :

- il possède des récepteurs pour l'hormone de croissance, l'insuline, les glucocorticoïdes, les hormones thyroïdiennes et la noradrénaline, qui modulent la mobilisation et la libération des graisses.
- il possède un riche réseau capillaire sanguin et est innervé par le système nerveux autonome. La libération locale de noradrénaline stimule la libération de graisses de réserve dans le sang.
- il est organisé en lobules par des lames de tissu fibreux. Ces lobules agissent comme des tissus de soutien déformables pour absorber les chocs, particulièrement au niveau de la plante des pieds, des fesses, autour des reins et dans l'orbite.

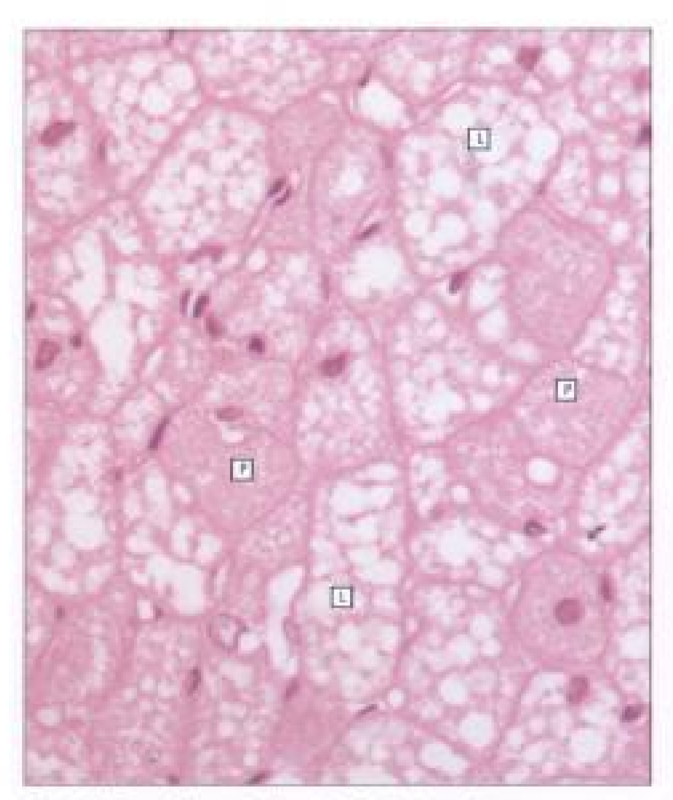


Fig. 4.20 Tissu adipeux multiloculaire (graisse brune)

Le tissu adipeux multiloculaire, ainsi nommé car ses cellules contiennent de nombreuses petites gouttelettes lipidiques, se différencie à partir du mésenchyme foetal par groupes de grosses cellules éosinophiles. Il ne se distribue que dans quelques tissus spécifiques : tissus de soutien du cou, des épaules, du dos, des régions péri-rénales et para-aortique.

On peut observer ici deux populations cellulaires : des cellules riches en lipides (L), avec un noyau central et de multiples petites vacuoles non colorées, et des cellules polyédriques (P) avec un cytoplasme éosinophile granuleux, un noyau central et quelques vacuoles lipidiques.

Des cloisons fibreuses divisent le tissu en petits lobules, chacun alimenté par un capillaire sanguin.

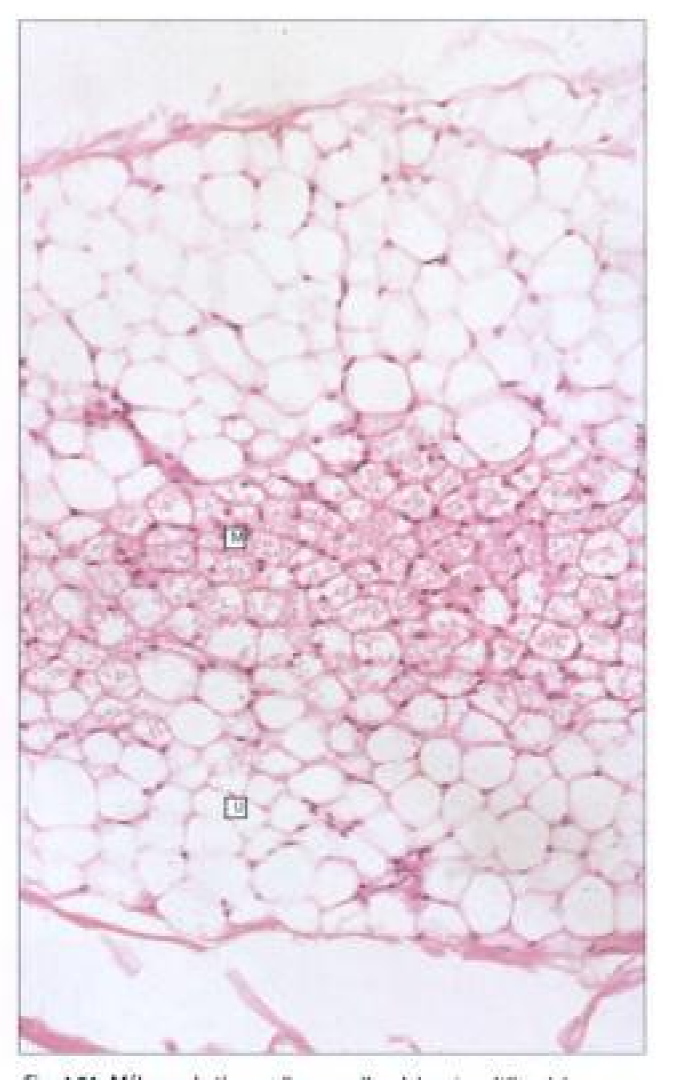


Fig. 4.21 Mélange de tissus adipeux uniloculaire et multiloculaire

Dans certaines localisations, en particulier dans le tissu sous-cutané du dos et des épaules, le tissu adipeux contient un mélange de tissus uniloculaire (U) et multiloculaire (M).



RÉPARATION DES LÉSIONS TISSULAIRES PAR PROLIFÉRATION DE CELLULES DE SOUTIEN ET ÉLABORATION D'UNE MATRICE, ABOUTISSANT À LA FORMATION D'UN TISSU CICATRICIEL

Après une lésion tissulaire (par exemple par infection), la mort des cellules spécialisées ne peut être compensée par régénération que si l'architecture des cellules de soutien (en particulier la membrane basale) est préservée ; par exemple, les cellules épithéliales du poumon peuvent se régénérer dans certains types de pneumonies.

Si la lésion est sévère et que l'architecture du tissu de soutien est détruite, une telle régénération est habituellement impossible et la plage de tissu nécrosée est remplacée par un tissu de soutien non spécialisé formant une cicatrice fibreuse.

Les médiateurs chimiques produits par les tissus lésés attirent des phagocytes, comme les polynucléaires neutrophiles et les monocytes (voir chapitre 7), à partir du sang vers les tissus. Ces cellules phagocytent les cellules mortes, tandis que la prolifération des cellules de soutien, jusqu'alors inactives, particulièrement les fibroblastes, est stimulée par la sécrétion de facteurs de croissance tels le PDGF (platelet-derived growth factor) et le FGF (fibroblast growth factor).

Les cellules de soutien stimulées sont multipotentes et peuvent se différencier en cellules endothéliales, myofibroblastes et fibroblastes, la plage lésée étant remplacée par un mélange de ces types cellulaires, formant de nouveaux vaisseaux sanguins et sécrétant du collagène. Le tissu fibreux ainsi formé est appelé **cicatrice fibreuse**.

Pendant ce processus de cicatrisation par réparation fibreuse, qui est l'une des réponses de base à la mort cellulaire dans la plupart des tissus, les fibroblastes actifs multipotents se comportent de façon comparable au mésenchyme primitif dont ils dérivent, en se différenciant en des types cellulaires variés.

Cette capacité de se transformer, chez l'adulte, en une variété de types cellulaires afin de favoriser la cicatrisation et la réparation, est un rôle important des cellules de soutien.



1. LE COLLAGÈNE
   (a) de type I est le principal type de collagène de la peau
   (b) de type IV est le principal type de collagène retrouvé dans l'os
   (c) de type III est le principal type de collagène des fibres de réticuline
   (d) est sécrété par des fibroblastes sous forme de molécules de procollagène
   (e) est l'un des composants de la matrice ostéoïde

2. LES GLYCOSAMINOGLYCANES
   (a) sont constitués de la répétition de résidus sucrés
   (b) sont peu hydrophiles
   (c) peuvent être liés à des protéines pour constituer des protéoglycanes
   (d) incluent l'acide hyaluronique, le dermatane-sulfate, l'héparine et la fibronectine
   (e) ont une structure repliée très dense responsable de la turgescence de la matrice extracellulaire du tissu

3. LA MEMBRANE BASALE
   a) contient du collagène de type I
   b) contient de la laminine
   c) contient des glycosaminoglycanes
   d) est attachée aux cellules épithéliales par l'intermédiaire de récepteurs appelés intégrines
   e) joue un rôle de barrière de perméabilité

4. IL EXISTE PLUSIEURS TYPES DE TISSUS DE SOUTIEN
   (a) le tissu fibreux est le tissu de soutien le plus abondant de l'organisme
   (b) les chondroblastes élaborent la matrice extracellulaire spécialisée du cartilage
   (c) le cartilage hyalin contient du collagène de type II et on le trouve en quantité importante au niveau du pavillon de l'oreille
   (d) le tissu adipeux uniloculaire produit de la chaleur pendant la période néonatale
   (e) après une lésion tissulaire sévère, du tissu fibreux se forme en réparation pour constituer une cicatrice fibreuse.

5. Cellules contractiles

INTRODUCTION

Plusieurs types de cellules sont spécifiquement impliquées dans la production de forces motrices à l'origine de la contraction. Ce chapitre présente une vue d'ensemble des principaux types de cellules contractiles. La morphologie d'ensemble de chacun de ces types cellulaires est décrite en précisant leurs particularités ultrastructurales et moléculaires, impliquées dans le mécanisme de la contraction.

Il existe quatre principaux types de cellules contractiles.

Les cellules contractiles sont spécialement adaptées à la production de forces motrices par l'interaction de deux protéines, l'actine et la myosine (protéines contractiles).

Il existe quatre groupes de cellules contractiles : les cellules musculaires, les cellules myoépithéliales, les myofibroblastes et les péricytes.

- Les cellules musculaires sont le type principal et constituent le muscle strié (volontaire), le muscle cardiaque et le muscle lisse (involontaire).
- Les cellules myoépithéliales représentent une composante importante de certaines glandes.
- Les myofibroblastes jouent un rôle contractile en plus de leur capacité à sécréter du collagène.
- Les péricytes sont des cellules semblables aux cellules musculaires lisses, qui entourent les vaisseaux sanguins.

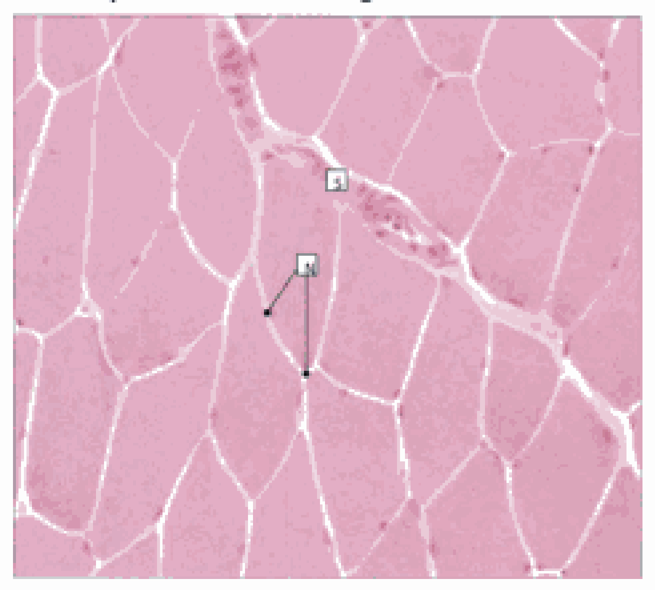


Fig. 5.1 Muscle squelettique.
En coupe transversale, les cellules musculaires squelettiques ont un contour grossièrement hexagonal, chaque cellule étant moulée sur ses voisines. Les noyaux (N) sont situés sous la membrane plasmique. Des septa fibreux (S) contiennent des vaisseaux sanguins.

La disposition différente de l'actine et de la myosine dans chaque type de cellules contractiles, ainsi que des adaptations importantes de structure, modulent et contrôlent la contraction.

MUSCLE SQUELETTIQUE

La cellule musculaire squelettique est la structure fondamentale des muscles (voir Chapitre13) responsables du mouvement volontaire sous l'influence du système nerveux, et du maintien de la posture. L'attachement des muscles au squelette est décrit au chapitre 13.

Chaque fibre musculaire squelettique est un syncytium plurinucléé formé par la fusion de cellules isolées.

Au cours de l'embryogénèse, chaque cellule musculaire squelettique se forme par la fusion de plusieurs centaines de cellules précurseurs (myoblastes), de sorte que, chez l'adulte, chaque cellule musculaire constitue un syncytium contenant des centaines de noyaux, situés immédiatement sous la membrane plasmique. Chaque cellule musculaire squelettique est un cylindre long et mince, habituellement de 50 à 60 µm de diamètre chez l'adulte et qui peut avoir jusqu'à 10 cm de long selon sa situation (Fig.5.1).

Dans le muscle adulte, on trouve une population de cellules résidentes précurseurs (cellules satellites) qui peuvent se diviser pour former de nouvelles cellules musculaires à la suite d'une lésion tissulaire.

En plus des protéines contractiles, le cytoplasme de la cellule musculaire squelettique est riche en mitrochondries et en glycogène, sources d'énergie.

Chaque cellule musculaire est entourée par une lame basale externe (voir page 55).

On utilise souvent des termes particuliers pour décrire les constituants de la cellule musculaire squelettique : le sarcolemme (membrane cellulaire), le sarcoplasme (cytoplasme de la cellule) et le réticulum sarcoplasmique (réticulum endoplasmique).

La contraction du muscle squelettique résulte d'assemblages organisés d'actine et de myosine.

Les éléments contractiles des cellules musculaires squelettiques (myofibrilles) sont des structures cylindriques minces de 1 à 2 µm de diamètre. Elles sont composées d'assemblages de microfilaments (myofilaments) épais (myosine, surtout) et fins (actine, surtout), qui se chevauchent et se répètent.

Chaque fibre musculaire contient des centaines de myofibrilles parallèles au grand axe de la cellule, l'alternance de zones de myofilaments épais et fins justifiant l'appellation descriptive

de muscle strié (Fig. 5.2a). La microscopie électronique montre que les myofilaments fins et épais sont maintenus en place par des plaques de protéines accessoires, visibles sous forme de lignes qui divisent les myofibrilles en unités fonctionnelles, les sarcomères (Fig. 5.2b). Le sarcoplasme, les mitochondries et les autres constituants cellulaires sont entassés entre les myofibrilles.

On retrouve une disposition régulière des protéines contractiles dans chaque sarcomère, chaque myofilament épais étant entouré par six myofilaments fins (Fig. 5.2c et d). La contraction du muscle se produit lorsque les myofilaments épais et les myofilaments fins glissent les uns sur les autres (Fig. 5.3). Elle s'accompagne donc d'une diminution de la hauteur des bandes claires. La hauteur des bandes sombres demeure inchangée.

Les protéines accessoires maintiennent l'alignement des filaments d'actine et de myosine.

Le fonctionnement du muscle squelettique dépend de l'alignement précis des myofilaments d'actine et de myosine dans la myofibrille. Ceci est réalisé par des protéines accessoires liant les différents constituants et les maintenant alignés. On ne peut mettre ces protéines en évidence que par des techniques immunohistochimiques.

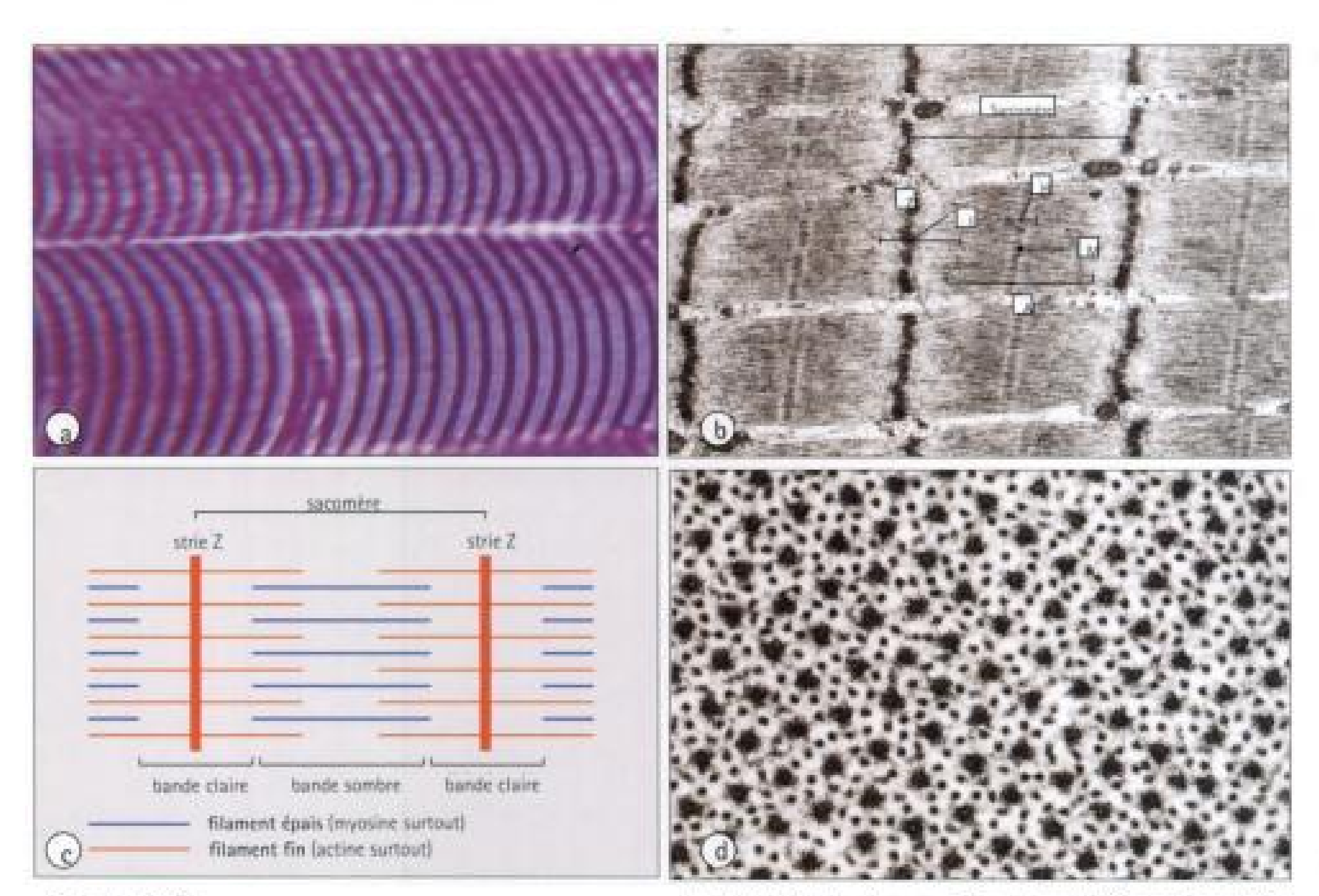


Fig. 5.2 Myofibrilles.
ⓐ Chaque cellule musculaire squelettique apparaît striée transversalement en coupe longitudinale, en raison de piles de myofibrilles composées de zones de filaments épais (sombres) et fins (clairs) qui alternent et se chevauchent.
ⓑ Au microscope électronique, on peut distinguer plusieurs zones contrastées le long des myofibrilles. La bande A (sombre) correspond à la bande de filaments épais et comprend la zone dans laquelle les filaments fins chevauchent les filaments épais. La bande H est une zone pâle au milieu de la bande A, indiquant que les filaments fins ne chevauchent pas les filaments épais ; la bande I (claire) est la zone où les filaments épais ne chevauchent pas les filaments fins ; la strie Z est une zone dense située au milieu de la bande I et la strie M se trouve au milieu de la bande H. On appelle sarcomère l'unité délimitée par deux stries Z.
ⓒ Schéma montrant la disposition des filaments dans le sarcomère. Les filaments fins sont composés principalement d'actine et les filaments épais de myosine.
ⓓ En coupe transversale, au niveau du chevauchement des bandes A et I, comme en ⓑ, on voit que chaque myofibrille montre des filaments épais et minces régulièrement espacés, de sorte que chaque filament épais est entouré par 6 filaments minces constituant ainsi un treillis grossièrement hexagonal.

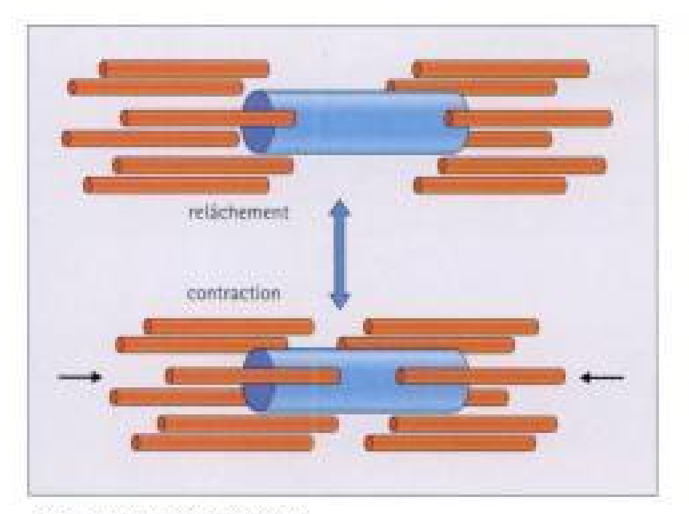


Fig. 5.3 Contraction musculaire.
Au cours de la contraction musculaire, les filaments fins des myofibrilles glissent le long des filaments épais, le phénomène inverse survenant lors du relâchement.

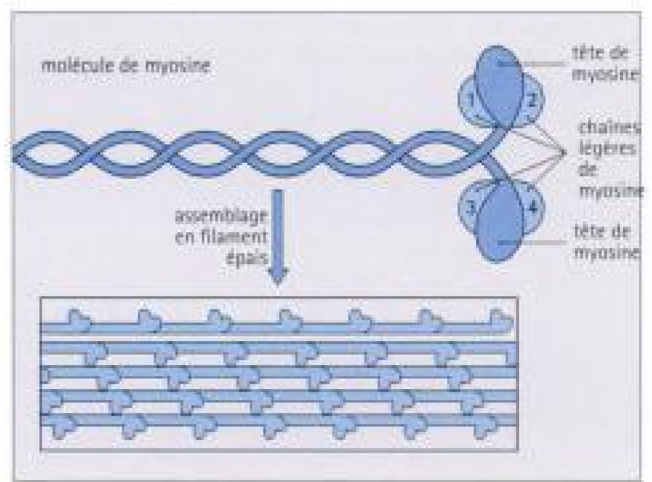


Fig. 5.4 Molécule de myosine.
Chaque molécule de myosine est composée de deux chaînes lourdes en forme de têtard dont les queues s'enroulent l'une autour de l'autre, et de quatre petites chaînes légères fixées sur les têtes des chaînes lourdes. Les parties caudales, en forme de bâtonnet spiralé, de plusieurs molécules de myosine, s'amassent et se rassemblent en rangées régulièrement espacées pour former le filament tandis que les parties céphaliques font saillie en suivant un modèle hélicoïdal régulier.



MYOFIBRILLES

Les filaments fins sont principalement composés d'actine.
Les myofilaments fins ont 8 nm de diamètre et sont composés principalement d'actine. Chaque myofilament fin (actine F) est formé par la polymérisation de nombreuses molécules d'actine globulaire (actine G). Ces myofilaments d'actine sont polarisés, toutes les molécules d'actine G étant orientées dans la même direction.

Pour former un myofilament fin complet, deux myofilaments d'actine doivent être fixés par leur extrémité caudale sur les stries Z à de l'alpha-actinine, de façon à ce que ces myofilaments d'actine soient disposés en direction opposée (c'est-à-dire s'éloignent de la strie Z).

Les filaments épais sont principalement composés de myosine.
Les myofilaments épais sont composés principalement de myosine. Comme le myofilament d'actine, le myofilament de myosine est polarisé. Pour constituer un myofilament lourd complet, deux myofilaments de myosine se fixent par leurs extrémités caudales, de sorte qu'ils s'opposent (c'est-à-dire qu'ils s'éloignent de la strie M). Il existe divers types moléculaires (isoformes) de myosine dans les différents types de fibres musculaires.



PROTÉINES ACCESSOIRES MUSCULAIRES

L'alpha-actinine maintient les filaments d'actine sous la forme d'un treillis sur la strie Z. Il existe d'autres protéines de la strie Z : ce sont la filamine, l'amorphine et la protéine Z.

La myomésine fixe les myofilaments de myosine comme un treillis dans la région de la strie M. Les modèles actuels pour le treillis de la strie M suggèrent que d'autres protéines, encore non déterminées, sont aussi impliquées.

La titine (connectine) est une protéine élastique extrêmement longue, parallèle aux myofilaments. Elle fixe les extrémités des myofilaments épais à la strie Z, maintenant leurs extrémités alignées avec le treillis des myofilaments fins.

Les filaments de desmine (appartenant au groupe de protéines des filaments intermédiaires) lient les myofibrilles adjacentes les unes aux autres et les maintiennent alignées. De plus, ils fixent les myofibrilles à la membrane cellulaire.

La protéine C est une protéine liant la myosine, située dans sept bandes parallèles à la strie M, dans la première moitié de la bande A.

La contraction musculaire repose sur un cycle de liaison et de séparation entre l'actine et la myosine.

Au cours de la contraction musculaire, les myofilaments d'actine glissent le long des myofilaments de myosine. Ce mouvement est commandé par les têtes des molécules de myosine qui se lient à l'actine et qui, par une série de mouvements de liaison et de séparation, " avancent " le long du myofilament d'actine. L'énergie nécessaire à ces liaisons et à ces séparations répétées est fournie par l'hydrolyse de l'ATP (Fig. 5.5) et on peut considérer la myosine comme une ATPase activée par sa liaison avec l'actine.

Le contrôle de la contraction musculaire est effectué par des protéines qui se fixent sur l'actine et empêchent la contraction musculaire en bloquant l'interaction myosine-actine (Fig. 5.6). Cet effet inhibiteur est supprimé par une forte concentration d'ions Ca^{++} dans le cytoplasme cellulaire (Fig. 5.7).

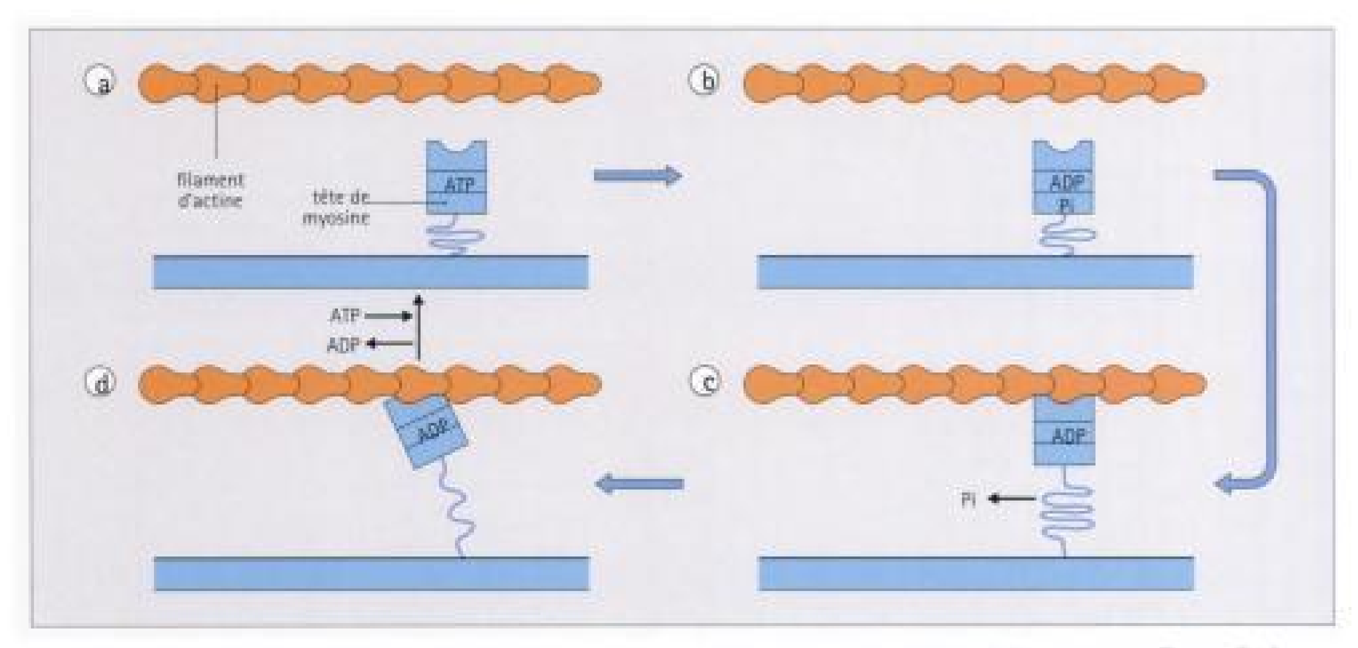


Fig. 5.5 Utilisation de l'ATP pour la liaison myosine-actine.
Une molécule de myosine utilise l'énergie de l'ATP pour se déplacer le long du filament d'actine.
ⓐ L'ATP lié à la myosine est hydrolysé en ADP et en phosphate (Pi).
ⓑ Cela provoque une liaison lâche de la myosine avec l'actine.
ⓒ Pi est libéré et la myosine se lie étroitement à l'actine.
ⓓ Cette liaison déclenche la flexion de la molécule de myosine pour provoquer le mouvement de la molécule par rapport au filament d'actine. L'ADP est libéré, de l'ATP nouveau se fixe et la myosine revient à son état libre.
Ce cycle se répète et la tête de myosine «avance» le long du filament d'actine.

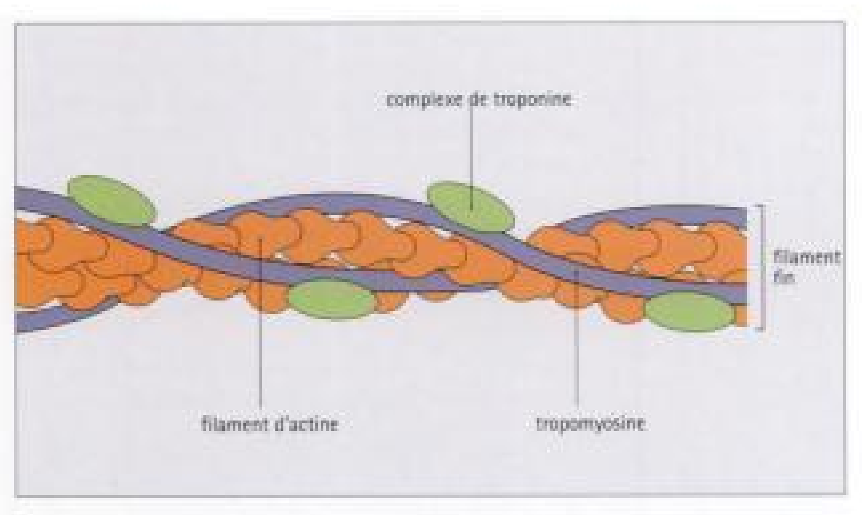
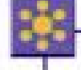


Fig. 5.6 Contrôle de la contraction musculaire.
La tropomyosine est une protéine longue en forme de bâtonnet qui s'enroule autour d'un filament d'actine pour le stabiliser et le raffermir.
Le complexe de troponine, qui règle la liaison de l'actine et de la myosine, est fixé sur la tropomyosine et se compose de trois polypeptides différents, appelés troponine T, I et C. La troponine T se lie au filament d'actine à l'endroit où l'actine se fixera à la myosine. La troponine I empêche physiquement la liaison de la myosine à l'actine.
La troponine C fixe les ions Ca^{++} qui produisent une modification de la forme du complexe de troponine permettant l'accès de la myosine au filament d'actine.

jonction AI
jonction AI
système de tubules T
réticulum sarcoplasmique
myofibrilles
mitochondrie
lame basale externe

Fig 5.7 Excitation de la cellule musculaire et ions Ca^{++} intracellulaires.
A la suite d'un signal nerveux, l'excitation de la membrane de la cellule musculaire est transmise à l'intérieur de la cellule par une série de canaux limités par des membranes (système de tubules transverses ou tubules T) qui partent de la surface de la cellule musculaire pour entourer chaque myofibrille.
Le long de chaque tubule T, on trouve deux portions de réticulum sarcoplasmique, appelées citernes terminales, qui contiennent une forte concentration d'ions Ca^{++} et possèdent des canaux calciques électriquement sensibles dans leur paroi. L'excitation de la membrane du système de tubules T provoque l'ouverture de ces canaux, permettant ainsi aux ions Ca^{++} de se déverser dans le sarcoplasme.
Au repos, les cellules musculaires contiennent peu d'ions Ca^{++} libres et l'accroissement brusque des ions Ca^{++} libres du cytosol déclenche la contraction musculaire.
Les pompes à Ca^{++}/ATPase de la membrane du réticulum sarcoplasmique pompent rapidement les ions Ca^{++} (en environ 30 ms) et la contraction cesse.
L'association étroite entre le réticulum sarcoplasmique et les tubules T apparaît sous la forme de trois tubules en coupe transversale (triade membranaire).
Dans le muscle humain, une triade membranaire entoure chaque myofibrille au niveau de la jonction AI. Il y a donc deux triades par sarcomère.



La force de contraction musculaire est transmise à la matrice extracellulaire par un ensemble de protéines de liaison.

Le cytosquelette de chaque fibre musculaire squelettique est relié à la lame basale externe par plusieurs protéines de liaison. Les filaments d'actine intracellulaire sont liés à une protéine, la dystrophine. Celle-ci est elle-même liée à un complexe glycoprotéique qui traverse la membrane cellulaire vers l'extérieur. A la face externe de la cellule musculaire, ce complexe est attaché à une protéine, la mérosine, composant de la laminine des membranes basales. Par l'intermédiaire de ce réseau, les forces générées à l'intérieur des cellules musculaires sont transférées vers la matrice extracellulaire dans la lame basale externe.

En l'absence génétique de l'une de ces protéines de liaison, les fibres musculaires ont tendance à se déchirer lors de la contraction et les sujets atteints développent de multiples formes de myodystrophies.

Il est de plus en plus reconnu que les différentes formes de myodystrophies sont dues à des déficits en protéines structurales des fibres musculaires. La myopathie de Duchenne est décrite à la page 230.

Des systèmes membranaires internes particuliers, appelés triades, contrôlent la contraction musculaire en régulant la libération de calcium.

Dans le muscle squelettique, il existe un système membranaire interne appelé système des tubules T. Ce sont de fins tubules qui partent de la surface cellulaire et qui pénètrent profondément dans la fibre musculaire, courant le long des jonctions AI (Fig. 5.8). Chaque tubule est accompagné par deux extensions du réticulum sarcoplasmique qui lui sont accolées et qui contiennent une concentration élevée de calcium. En coupe transversale, ces trois tubes constituent une triade (Fig. 5.9).

En réponse à la dépolarisation membranaire du système tubulaire T, les canaux calciques de la paroi du réticulum sarcoplasmique libèrent le calcium dans le cytosol de la cellule musculaire, ce qui provoque la contraction.

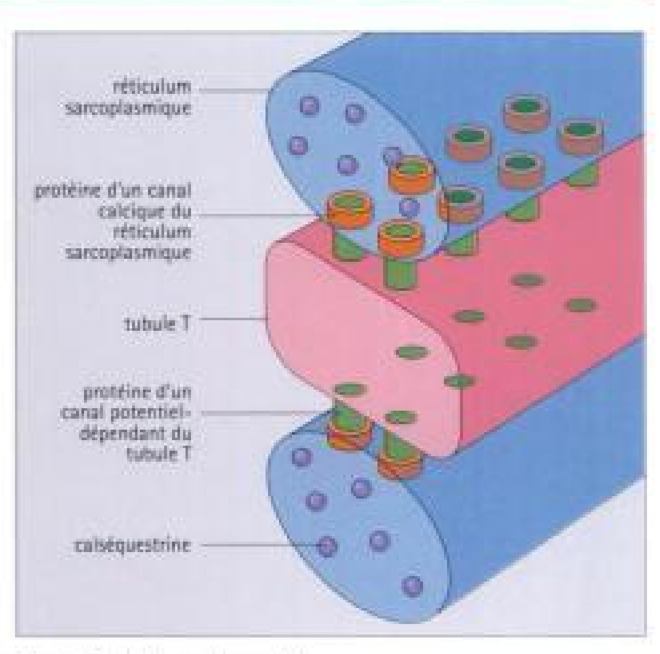


Fig. 5.9 Triade du muscle squelettique.
Les protéines des canaux calciques du réticulum sarcoplasmique s'alignent verticalement sur celles des canaux du tubule T. La dépolarisation du système tubulaire T provoque l'ouverture des canaux calciques du réticulum sarcoplasmique. Le calcium, maintenu dans la lumière du réticulum par la calséquestrine, peut être libéré dans le cytoplasme de la cellule musculaire.




Fig. 5.8 Triade du muscle squelettique en microscopie électronique.
Le tubule T est un petit tube ouvert avec, accolée à lui de chaque côté, une extension du réticulum sarcoplasmique. Chez l'homme, ce réticulum contient un matériel dense aux électrons le rendant moins discernable que chez l'animal. Une triade isolée est photographiée en médaillon.

MUSCLE SQUELETTIQUE

Chaque fibre musculaire est entourée par une lame basale externe.

La structure du muscle strié repose sur l'alignement de filaments d'actine et de myosine.

L'actine se dispose en fins filaments attachés à la strie Z.

La myosine se dispose en filaments épais attachés à la ligne M.

Les triades membranaires couplent l'excitation de la membrane et la libération de calcium dans le cytoplasme.

Le calcium intracellulaire régule la contraction.

MUSCLE CARDIAQUE

Le muscle cardiaque est un muscle strié mais diffère de manière significative du muscle squelettique.

Comme le muscle squelettique, le muscle cardiaque est un muscle strié caractérisé par une disposition analogue des myofilaments d'actine et de myosine pour produire la contraction. Les différences importantes entre le muscle cardiaque et le muscle squelettique sont les suivantes :

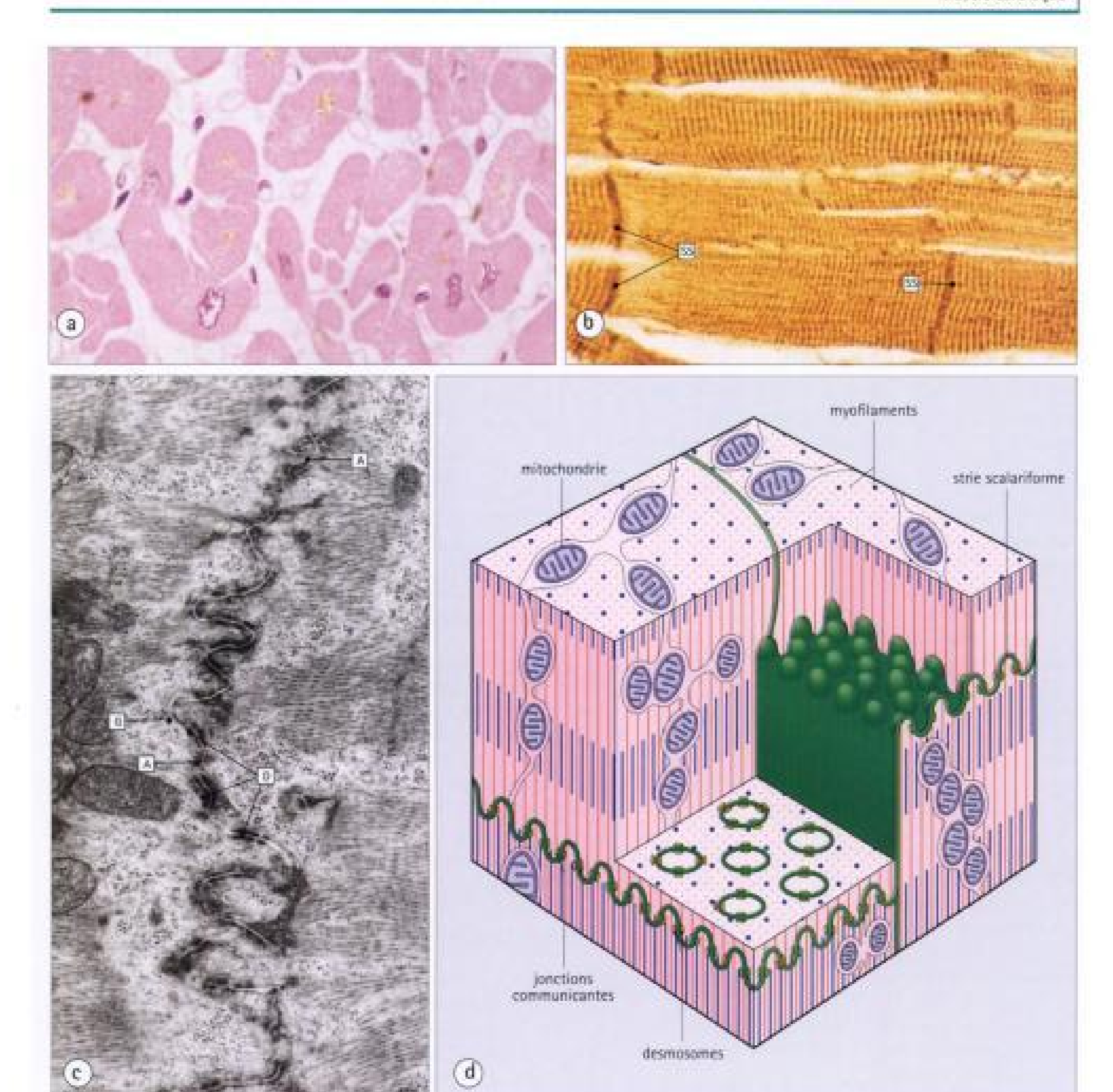


Fig. 5.10 Muscle cardiaque.
ⓐ En coupe transversale, les cellules musculaires cardiaques apparaissent comme des structures elliptiques ou lobulées. Les noyaux sont centraux, de forme irrégulière, et des septa conjonctifs contenant de petits vaisseaux séparent les fibres musculaires ; il existe un riche réseau capillaire entre les cellules musculaires cardiaques.
ⓑ Sur des coupes longitudinales, le muscle cardiaque apparaît sous la forme de cordons cellulaires anastomosés, ramifiés, unis aux fibres adjacentes par des jonctions cellulaires (stries scalariformes, SS) qui apparaissent comme des lignes sombres sur cette coloration immunocytochimique à l'alpha-B cristalline.
ⓒ Au microscope électronique, les cellules musculaires cardiaques contiennent des myofibrilles avec des filaments épais et fins, pratiquement identiques à ceux du muscle squelettique, mais composés d'isoformes structurales différentes. Les mitochondries sont abondantes, plus que dans le muscle squelettique. On peut distinguer plusieurs parties de la strie scalariforme : jonctions semblables à des desmosomes (D), jonctions de type adhérent (A) et jonctions communicantes de type « gap junctions » (G).
ⓓ Schéma de la structure de deux cellules cardiaques adjacentes. Les cellules sont unies entre elles par des desmosomes et des zones interdigitées aux extrémités des cellules adjacentes pour constituer les stries scalariformes.
Les jonctions de type communicant facilitent la transmission du stimulus contractile entre les cellules.

- les cellules du muscle cardiaque sont mononucléées et beaucoup plus courtes que celles du muscle squelettique ;
- les longues fibres cardiaques sont formées en fixant bout à bout de nombreuses cellules musculaires cardiaques par des jonctions cellulaires ;
- il n'y a pas de cellules souches analogues aux cellules satellites du muscle squelettique (voir page 230) dans le muscle cardiaque et par conséquent, la régénérescence musculaire à la suite d'une lésion est impossible.

Les cellules du muscle cardiaque sont reliées les unes aux autres par des systèmes jonctionnels spécifiques et forment de longues chaînes.

Au lieu de fusionner pour former un syncytium, comme dans le muscle squelettique (voir page 227), les cellules du muscle cardiaque s'alignent pour constituer de longues chaînes et présentent des jonctions cellulaires qui fixent chaque cellule à ses voisines (Fig. 5.10).

Chez l'adulte, la cellule musculaire cardiaque mesure environ 15 µm de diamètre et 100 µm de long, avec un noyau central. On peut observer les jonctions intercellulaires au microscope optique, sous forme de petites lignes transversales, appelées stries scalariformes. Elles contiennent trois types de jonctions cellulaires :

- des desmosomes lient solidement les cellules adjacentes par des ancrages impliquant des filaments intermédiaires (voir Fig. 3.11) ;
- des jonctions adhérentes ancrent les fibres d'actine des sarcomères à chaque extrémité de la cellule (voir Fig. 3.9) ;
- des jonctions communicantes (voir Fig. 3.14) facilitent le passage de l'excitation membranaire (communication) et par conséquent synchronisent la contraction musculaire.

Le mécanisme moléculaire de la contraction du muscle cardiaque ressemble beaucoup à celui du muscle squelettique.

La contraction du muscle cardiaque est contrôlée par la concentration en ions Ca^{++} dans le cytosol, d'une façon pratiquement identique à celle du muscle squelettique (voir Fig. 5.5 et 5.6), mais :

- le système des tubules transverses (tubules T) du muscle cardiaque est formé d'invaginations beaucoup plus larges de la membrane cellulaire ;
- le réticulum sarcoplasmique associé aux tubules T n'est ni aussi régulier, ni aussi bien organisé que dans le muscle squelettique ;
- l'association du réticulum sarcoplasmique cardiaque avec les tubules transverses prend la forme de diades plutôt que de triades et elle se situe dans la région de la strie Z au lieu de la jonction AI.

MUSCLE LISSE

Les cellules musculaires lisses sont les principaux éléments contractiles des parois des organes et des vaisseaux sanguins.

Le muscle lisse possède un système de protéines contractiles beaucoup moins bien organisé que les muscles striés squelettique et cardiaque. Constituant les parties contractiles de la plupart des viscères creux (intestin, vessie et utérus par exemple) ainsi que la partie contractile de la paroi des vaisseaux sanguins et des canaux excréteurs des glandes, les cellules musculaires lisses se trouvent dans des situations qui demandent des contractions soutenues lentes ou rythmées, qui ne sont pas sous le contrôle de la volonté.

Les cellules musculaires lisses sont amarrées les unes aux autres par une lame basale externe, pour constituer des unités fonctionnelles.

Les cellules musculaires lisses ont une forme en fuseau caractéristique et, selon leur situation, une taille qui va de 20 (petits vaisseaux sanguins) à 400 ou 500 µm (utérus). Chaque cellule possède un noyau central unique, de forme allongée ou elliptique (Fig. 5.11).

En coupe transversale, les cellules musculaires lisses ont un contour polygonal, et elles apparaissent sous forme de faisceaux linéaires sur les coupes longitudinales.

Chaque cellule musculaire lisse est entourée d'une lame basale externe (voir page 55) à laquelle adhère la membrane cellulaire. De petits groupes de cellules sont maintenus en faisceaux par de minces couches de tissu collagène contenant des vaisseaux sanguins et des nerfs.

La contraction des cellules musculaires lisses repose sur un arrangement dispersé d'actine et de myosine, très différent de celui du muscle squelettique.

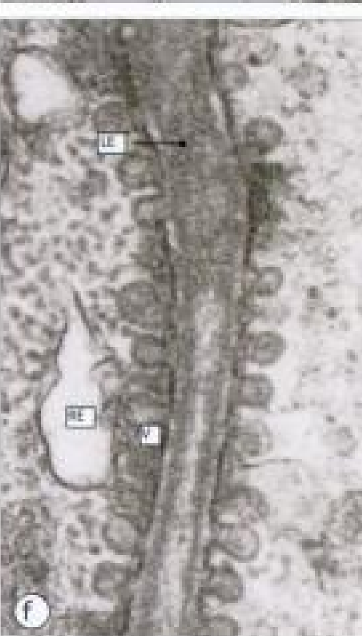
Au microscope électronique, le muscle lisse ne montre pas le système hautement organisé de protéines contractiles (myofilaments) observé dans le muscle strié, mais il présente une disposition dans laquelle des faisceaux de protéines contractiles s'entrecroisent dans la cellule et s'insèrent sur des points d'ancrage (corps denses). Ces corps denses sont analogues aux jonctions adhérentes et parsèment la membrane cellulaire.

La tension produite par la contraction est transmise aux réseaux environnants de lames basales par l'intermédiaire des corps denses, permettant ainsi à une masse de cellules musculaires lisses de se contracter comme une seule unité. Les nombreux filaments intermédiaires de desmine du muscle lisse sont également insérés sur les corps denses.

L'énergie est fournie par de nombreuses mitochondries qui tendent à se situer, avec le réticulum endoplasmique et d'autres organites, autour du noyau, dans une zone dépourvue de filaments contractiles.

Bien que chaque cellule musculaire lisse soit entourée d'une lame basale, celle-ci fait défaut là où les cellules communiquent entre elles par des jonctions de type communicant. Ces jonctions, appelées aussi nexus, sont très répandues et permettent la diffusion de l'excitation entre les cellules.

Un caractère particulier des cellules musculaires lisses est la présence de nombreuses invaginations de la membrane plasmique qui forment des structures semblables aux vésicules d'endocytose. On pense que ces invaginations fonctionnent d'une façon analogue au système de tubules T spécialisé du muscle strié, en contrôlant l'entrée d'ions Ca^{++} dans la cellule consécutive à l'excitation de la membrane plasmique. Des sacs



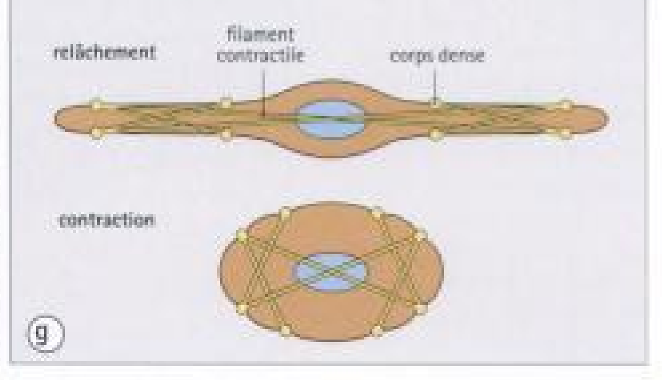


Fig. 5.11 Muscle lisse.

(a) En coupe longitudinale, les cellules musculaires lisses ont un cytoplasme abondant coloré en rose et sont caractérisées par un noyau central allongé.

(b) En coupe transversale, il apparaît que chaque cellule a un contour polygonal et le noyau central est bien visible.

(c) La lame basale externe entourant chaque cellule musculaire lisse unit les cellules individuelles en une masse fonctionnelle. La lame basale est mise en évidence par une coloration à l'argent qui montre le collagène de type IV et les glycoprotéines.

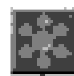
(d) Au microscope électronique, les cellules musculaires lisses sont entourées d'une lame basale externe (LE) et possèdent un noyau central (N). Les protéines contractiles irrégulièrement disposées (PC) donnent une forte coloration à la périphérie de chaque cellule, tandis que les mitochondries et autres organites sont situés dans une zone claire périnucléaire (ZCP).

(e) Des jonctions communicantes de type «gap junctions» (G) relient les cellules adjacentes au niveau de zones dépourvues de lame basale externe.

(f) Un sac terminal de réticulum endoplasmique (RE) est appuyé contre des vésicules d'endocytose (V) à la surface de la cellule musculaire lisse. La lame basale externe (LE) est visible.

(g) Des protéines contractiles s'insèrent sur des corps denses autour de la membrane plasmique. La contraction produit un raccourcissement de la cellule qui prend une forme arrondie, compacte.

terminaux de réticulum endoplasmique contenant des ions Ca^{++} aboutissent sous la membrane cellulaire, près de ces vésicules.



CONTRACTION DU MUSCLE LISSE

Les myofilaments fins d'actine (isoforme spécifique du muscle lisse) sont liés à la tropomyosine (voir Fig.5.6) mais au contraire du muscle strié, il n'y a pas de troponine.

Les myofilaments épais sont composés de myosine, mais d'un type différent de celui du muscle strié et qui ne se liera à l'actine que si sa chaîne légère est phosphorylée. Ce phénomène ne se produit pas dans le muscle squelettique.

Bien que les ions Ca^{++} provoquent la contraction dans la cellule musculaire lisse comme dans le muscle strié, le contrôle de leurs mouvements est différent. Dans le muscle lisse relâché, les ions Ca^{++} libres sont normalement séquestrés dans le réticulum sarcoplasmique. Au moment de l'excitation de la membrane cellulaire, les ions Ca++ libres sont libérés dans le cytoplasme et se fixent à une protéine appelée calmoduline (protéine fixant du calcium). Le complexe calcium-calmoduline active ensuite une kinase qui phosphoryle la chaîne légère de la myosine, lui permettant de se lier à l'actine. L'actine et la myosine interagissent alors par glissement des myofilaments pour produire la contraction, d'une manière analogue au muscle squelettique.

Dans la membrane plasmique des cellules musculaires lisses, il existe des canaux calciques qui peuvent s'ouvrir et libérer du calcium à l'intérieur des cellules. Certains de ces canaux sont activés par des hormones (canaux ligand-dépendants), tandis que d'autres le sont par la dépolarisation de la membrane (canaux potentiel-dépendants). Ces canaux sont responsables d'un autre mécanisme d'initiation ou de modulation de la contraction.

La contraction du muscle lisse peut être modulée par des récepteurs de surface activant des systèmes messagers secondaires internes. L'expression de récepteurs de différents types permet au muscle lisse en différents sites d'être stimulé par différentes hormones.

En comparaison avec le muscle squelettique, le muscle lisse est capable de maintenir une force de contraction importante avec une très faible consommation d'ATP.

Le mécanisme moléculaire de la contraction du muscle lisse diffère de celui du muscle strié.

Comme les protéines contractiles sont disposées dans un réseau cristallin inséré de façon circonférentielle dans la cellule, la contraction produit un raccourcissement de la cellule qui prend une forme globulaire, contrastant avec sa forme allongée au repos (Fig. 5.11g).

Il existe deux dispositions fonctionnelles du muscle lisse appelées unitaire et multi-unitaire.

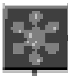
La plupart du muscle lisse se trouve dans les parois des viscères creux (intestin, uretère, trompes de Fallope, par exemple) où il est diposé en tuniques ; la disposition des cellules étant circulaire ou longitudinale, la contraction diminue le diamètre de la lumière.

Dans ces muscles lisses unitaires, les cellules tendent à produire, à bas niveau, leurs propres contractions rythmiques qui peuvent aussi être stimulées par étirement et qui sont transmises d'une cellule à l'autre par des jonctions de type communicant. Ce muscle lisse est richement innervé par le système nerveux végétatif (voir chapitre 6) qui augmente ou réduit le seuil de contractions spontanées plutôt qu'il ne les provoque. Physiologiquement, ce muscle lisse tonique se caractérise par une contraction lente, une absence de potentiels d'action et un faible contenu en myosine rapide.

Une deuxième disposition du muscle lisse est représentée par l'iris de l'oeil. Là, au lieu de moduler simplement l'activité spontanée, l'innervation végétative contrôle la contraction avec précision pour l'ouverture et la fermeture de la pupille.

On observe du muscle lisse multi-unitaire analogue dans le canal déférent et dans certaines grosses artères.

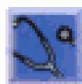
Physiologiquement, ce muscle lisse phasique se caractérise par une contraction rapide associée à un potentiel d'action et une concentration élevée en myosine rapide.



FONCTION DE SOUTIEN DU MUSCLE LISSE

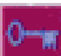
Les cellules musculaires lisses fabriquent les éléments de leur matrice extracellulaire.

Selon leur situation, les cellules musculaires lisses produisent du collagène, de l'élastine et d'autres constituants de la matrice extracellulaire. Ainsi, outre leur rôle contractile, elles ont une fonction de cellules de soutien. Dans la plupart des cas, cette fonction est limitée à la fabrication de matrice extracellulaire destinée à l'ancrage du muscle lisse.



MALADIES DU MUSCLE LISSE

Le muscle lisse est impliqué dans plusieurs processus pathologiques. Dans l'asthme, la constriction bronchique est due à une hyperactivité des cellules musculaires lisses de la paroi des petites voies aériennes. Elle peut être supprimée par l'utilisation de médicaments β-agonistes qui, en agissant au niveau de récepteurs cellulaires, provoquent le relâchement des cellules musculaires lisses.



LE MUSCLE LISSE

Les cellules musculaires lisses fusiformes sont entourées d'une lame basale externe.
Elles représentent les principaux éléments contractiles des viscères creux, des vaisseaux sanguins et des voies aériennes.
Des protéines contractiles s'insèrent au niveau de corps denses disposés tout autour des cellules.
La contraction fait intervenir des facteurs nerveux et endocriniens.
Il existe deux types de muscle lisse (tonique et phasique) selon la disposition des cellules et la vitesse de contraction.

MYOFIBROBLASTES

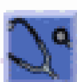
Les myofibroblastes jouent un rôle important dans la réparation tissulaire post-lésionnelle.

Les myofibroblastes sont des cellules fusiformes, analogues aux fibroblastes et qui sécrètent du collagène. Mais elles ont aussi des propriétés contractiles bien définies, semblables à celles du muscle lisse (cellules myoïdes).

Sur les coupes histologiques ordinaires, on ne peut pas différencier les fibroblastes des myofibroblastes mais l'immunohistochimie révèle le contenu en actine et en desmine de ces derniers (absentes des fibroblastes) ; de même, l'examen au microscope électronique confirme cette distinction par la mise en évidence des protéines contractiles. Les myofibroblastes n'ont pas de lame basale externe, contrairement aux cellules musculaires lisses.

Dans les tissus normaux, les myofibroblastes passent inaperçus et constituent ordinairement une population cellulaire inactive, comme par exemple dans les cloisons alvéolaires du poumon et autour des cryptes des glandes de l'intestin. Ils forment aussi une population clairsemée dans le tissu collagène lâche de soutien.

Cependant, à la suite d'une lésion tissulaire, les myofibroblastes s'activent et se multiplient. Leur rôle semble être de réparer les vides causés par la mort cellulaire. Ils sécrètent du collagène pour fournir un échafaudage solide et consolider une zone altérée (cicatrice fibreuse), se contractent et étirent la matrice extracellulaire pour réduire les dimensions de la zone lésée.



PATHOLOGIE DES MYOFIBROBLASTES

Les myofibroblastes interviennent dans la cicatrisation des plaies et dans les processus normaux de réparation, mais aussi dans plusieurs maladies caractérisées par une fibrose tissulaire, par exemple la fibrose du poumon à la suite de lésions immunologiques, l'athérome dans l'intima des artères (voir Fig. 9.6) et la cirrhose du foie (voir Fig. 12.8). Dans ces affections, les stimuli à l'origine de la prolifération des myofibroblastes sont mal connus mais la production locale de facteurs de croissance en est un certain.

PÉRICYTES

Les péricytes sont des cellules qui entourent les vaisseaux et peuvent jouer le rôle de cellules mésenchymateuses.

Les péricytes sont des cellules fusiformes que l'on trouve autour des capillaires et des veinules (voir Fig. 9.11). Ils sont entourés d'une lame basale et dans les tissus normaux, présentent au microscope électronique, malgré un cytoplasme peu différencié, des filaments d'actine et de myosine, comme le montre l'immunohistochimie, ce qui suggère des propriétés contractiles.

A la suite de lésions tissulaires, les péricytes prolifèrent et assument le rôle de cellules mésenchymateuses primitives capables de se différencier en myofibroblastes comme en cellules de soutien, élaborant du collagène et de nouveaux vaisseaux sanguins.

CELLULES MYOEPITHÉLIALES

Les sécrétions glandulaires sont évacuées grâce aux propriétés contractiles des cellules myoépithéliales.

On trouve les cellules myoépithéliales dans les glandes exocrines, y compris des glandes très développées comme le sein, où ces cellules constituent une population majeure entourant les acini glandulaires et les canaux excréteurs. Elles libèrent les produits de sécrétion de la lumière glandulaire.

Les cellules myoépithéliales sont généralement clairsemées sur les coupes colorées à l'H.E. et se présentent comme une couche de cellules aplaties, entourant les acini et les canaux excréteurs. Elles ont un noyau dense, arrondi, et un cytoplasme clair ou vacuolaire.

Autour des acini, les cellules myoépithéliales ont une forme étoilée, avec de nombreux prolongements cytoplasmiques dis-

posés en trois dimensions pour constituer un réseau contractile, qui entoure les unités sécrétrices des glandes. Autour des canaux, les cellules myoépithéliales sont fusiformes et entourent les cellules canaliculaires comme les cercles d'un tonneau.

Au microscope électronique, on observe que les cellules myoépithéliales contiennent des protéines contractiles disposées comme dans le muscle lisse et qu'elles ont de nombreuses connexions avec les cellules adjacentes par des desmosomes.

Par immunohistochimie, on peut déceler les cellules myoépithéliales grâce à leur contenu en filaments intermédiaires de desmine, spécifiques du muscle (Fig. 5.12).

Les cellules myoépithéliales sont sous le contrôle du système nerveux végétatif et se contractent à la suite d'une excitation pour libérer les sécrétions glandulaires.

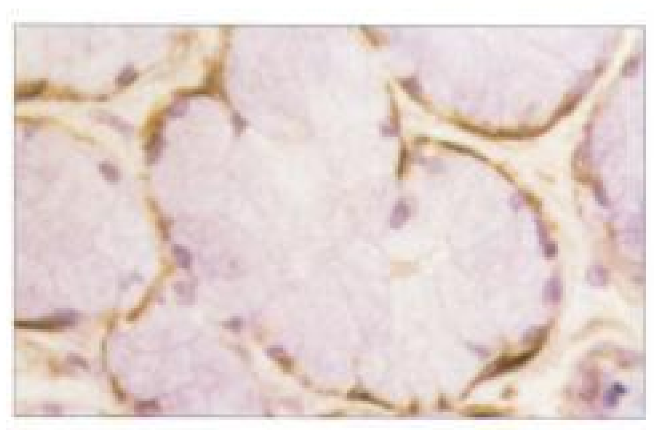


Fig. 5.12 Cellules myoépithéliales.
On peut voir les cellules myoépithéliales sur cette coupe de glande salivaire, grâce à une méthode à l'immunoperoxydase qui colore en brun la desmine, filament intermédiaire spécifique du muscle.

?

1. LES CELLULES MUSCULAIRES SQUELETTIQUES
   (a) possèdent de fins filaments d'actine attachés à la strie Z
   (b) possèdent d'épais filaments de desmine amarrés à la bande M
   (c) régulent leur contraction en contrôlant la libération de calcium par le réticulum sarcoplasmique
   (d) sont entourées d'une lame basale externe
   (e) contiennent chacune de multiples noyaux.
2. LES CELLULES MUSCULAIRES CARDIAQUES
   (a) sont mononucléées et attachées entre elles par des jonctions intercellulaires pour constituer une fibre
   (b) ont un aspect strié identique au muscle squelettique
   (c) peuvent se régénérer après une lésion
   (d) régulent leur contraction par la libération de calcium par le réticulum sarcoplasmique
   (e) possèdent des jonctions communicantes unissant les fibres entre elles pour faciliter la contraction.
3. LES CELLULES MUSCULAIRES LISSES
   (a) sont mononucléées
   (b) utilisent l'actine et la myosine pour produire des forces contractiles
   (c) sont entourées par une lame basale externe
   (d) ont des récepteurs de surface pour les hormones
   (e) peuvent établir leur propre rythme de contraction
4. MYOFIBROBLASTES, PÉRICYTES ET CELLULES MYOEPITHÉLIALES SONT DES TYPES PARTICULIERS DE CELLULES CONTRACTILES
   (a) on trouve des cellules myoépithéliales au niveau de tissus glandulaires exocrines comme le sein
   (b) les cellules myoépithéliales ont une forme étoilée, avec de nombreux prolongements, entourant les portions sécrétrices des glandes
   (c) les cellules myoépithéliales sont innervées par le système nerveux végétatif
   (d) les péricytes sont capables d'assurer le rôle des cellules mésenchymateuses primitives
   (e) les myofibroblastes prolifèrent et sont impliqués dans la réparation des lésions tissulaires

6. Système nerveux

Le système nerveux permet une communication rapide et spécifique entre des régions éloignées de l'organisme grâce à des cellules nerveuses spécialisées, les neurones, qui rassemblent et traitent les informations et émettent des signaux appropriés en réponse à ces informations.

Le système nerveux est divisé en deux parties principales :

- le **système nerveux central** (SNC) comprenant le cerveau et la moelle épinière ;
- le **système nerveux périphérique** (SNP) comprenant les nerfs qui relient le cerveau aux autres tissus, et des relais nerveux appelés ganglions.

CELLULES NERVEUSES OU NEURONES

Les cellules nerveuses permettent des communications directes entre différents groupes de cellules.

Les neurones constituent un réseau de connexions hautement spécifiques entre des cellules, en vue de :

- recueillir des informations à partir des récepteurs sensoriels ;
- traiter des informations et constituer une mémoire ;
- émettre les signaux appropriés pour les cellules effectrices.

Un neurone est divisé en plusieurs régions ayant chacune une fonction propre.

Les neurones (Fig. 6.1) sont caractérisés par :

- un corps cellulaire, ou péricaryon, contenant le noyau et la plupart des organites responsables de l'entretien de la cellule ;
- un long prolongement cellulaire, l'**axone**, issu de la cellule, s'étendant parfois sur une longue distance et servant à transmettre des signaux à d'autres cellules ;
- de nombreux prolongements courts, les **dendrites**, qui accroissent la surface disponible pour des connexions avec les axones d'autres neurones ;
- des jonctions spécialisées, les **synapses**, entre leur axone et d'autres cellules, permettant ainsi une communication cellulaire directe.

Les caractères fonctionnels du système nerveux sont déterminés davantage par le réseau de connexions entre les neurones que par des caractères structuraux spécifiques des neurones individuels.

Les neurones ont un aspect cytologique caractéristique, reflétant une activité métabolique importante.

Les neurones ont un métabolisme très actif car non seulement ils entretiennent une surface étendue de membrane plasmique, mais ils ont constamment besoin d'énergie pour maintenir des gradients électrochimiques. Cette activité se reflète dans leur aspect histologique (Fig. 6.2) car :

- le noyau est typiquement volumineux et arrondi, avec un

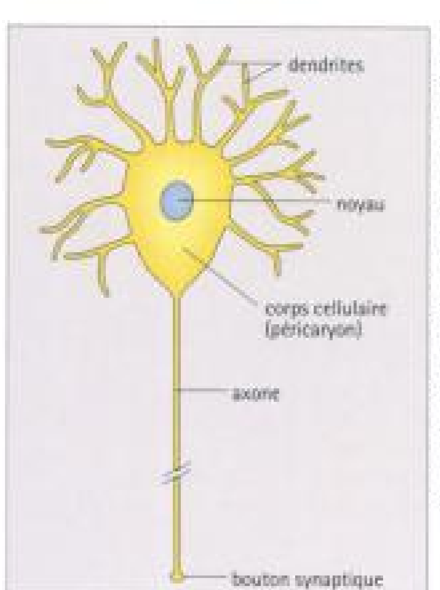
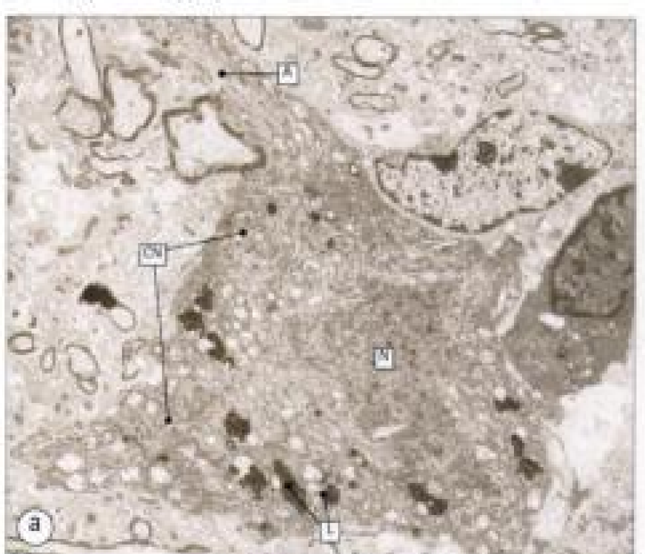


Fig. 6.1 Structure générale d'un neurone. Les neurones se composent d'un péricaryon, d'un axone et de dendrites, l'axone transmettant l'influx nerveux vers sa partie terminale, le bouton synaptique, qui entre en contact avec une autre cellule. Les dendrites sont en contact avec les boutons synaptiques d'autres neurones.



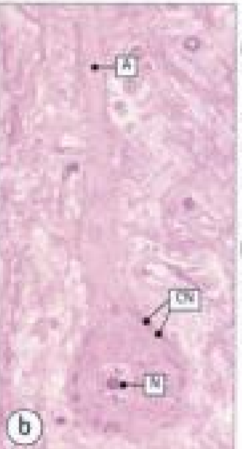


Fig. 6.2 Neurone. (a) Neurone au microscope électronique montrant l'axone (A) contenant des mitochondries et des filaments du cytosquelette. Le péricaryon renferme un noyau (N) et des lysosomes denses (L), ainsi qu'un réticulum endoplasmique rugueux abondant, les corps de Nissl (CN). (b) Neurone à noyau volumineux (N) avec un gros nucléole. On peut voir, dans le péricaryon, les corps de Nissl (CN), composés de réticulum endoplasmique rugueux. L'axone (A) naît du péricaryon.

gros nucléole central, reflétant une intense activité de transcription ;

- le réticulum endoplasmique rugueux qui synthétise les protéines nécessaires et apparaît sur les coupes colorées à l'H.E. sous forme de granulations intracytoplasmiques violettes, les **corps de Nissl**, est abondant. Les corps de Nissl sont présents dans le péricaryon et les dendrites, mais pas dans l'axone ;
- l'appareil de Golgi est très développé, en vue de préparer les produits de sécrétion ;
- de nombreuses mitochondries fournissent la grande quantité d'énergie nécessaire ;
- les lysosomes sont nombreux parce qu'il y a un renouvellement rapide de membrane plasmique et d'autres constituants cellulaires. Des corps résiduels contenant de la lipofuscine sont souvent bien visibles, surtout chez les sujets âgés.



Le cytosquelette du neurone est indispensable au transport axonal.

Le cytosquelette des neurones est fortement organisé pour maintenir la forme de ces cellules, plus particulièrement leurs longs axones qui peuvent atteindre 1 mètre de longueur.
On pense que les neurofilaments protéiques, les filaments intermédiaires des cellules nerveuses, agissent comme un échafaudage interne pour maintenir la forme de l'axone et du péricaryon.
Dans l'axone, certaines protéines membranaires sont maintenues en place de façon organisée en se fixant aux neurofilaments cellulaires.
Il existe également un réseau très organisé de microtubules qui transportent, dans les deux sens, les substances et les organites le long de l'axone.
L'entretien métabolique de l'axone nécessite un système de transport des organites, des enzymes et des métabolites provenant du péricaryon, très orienté par le cytosquelette microtubulaire.
Les enzymes et les éléments du cytosquelette sont transportés vers la périphérie de l'axone à la vitesse de 1 à 5 mm/24 h par un mécanisme inconnu (transport axonal lent).
Les organites entourés d'une membrane, comme les vésicules de neurosécrétion, sont transportés à la vitesse de 400 mm/24 h (transport axonal antérograde rapide). Ce transport est assuré par des mécanismes de transport des microtubules, utilisant la kinésine comme moteur moléculaire.
Le retour vers le péricaryon des organites devenus inefficaces (vieillis ou altérés), ainsi que celui des membranes recyclées revenant de la terminaison synaptique pour être " retraitées ", s'effectue à la vitesse de 300 mm/24 h (transport rétrograde rapide). Ce sont des mécanismes microtubulaires, utilisant la dynéine comme moteur moléculaire, qui assurent ce transport.

Il existe différentes formes de neurones correspondant à des fonctions différentes.

On peut individualiser plusieurs types de neurones selon la disposition de leur axone et de leurs dendrites (Fig. 6.3). Ces différences d'aspect ne peuvent être mises en évidence que par des colorations spéciales utilisées en anatomie cellulaire à très fort grossissement.

- Les NEURONES MOTEURS ont un péricaryon volumineux pour subvenir aux besoins métaboliques de leur long axone. Ces neurones ont aussi de nombreux dendrites et appartiennent donc à la catégorie des neurones multipolaires.
- Les NEURONES SENSITIFS sont habituellement des cellules unipolaires caractérisées par un prolongement principal qui se divise en deux branches, l'une allant vers le système nerveux central et l'autre vers une zone sensitive de l'organisme.
- Les INTERNEURONES sont généralement de petites cellules simples, avec de courts prolongements. Ils assurent des connexions locales dans le système nerveux central. La plupart de ces cellules sont bipolaires, ayant deux prolongements principaux de taille égale, l'un dendritique, l'autre axonal.

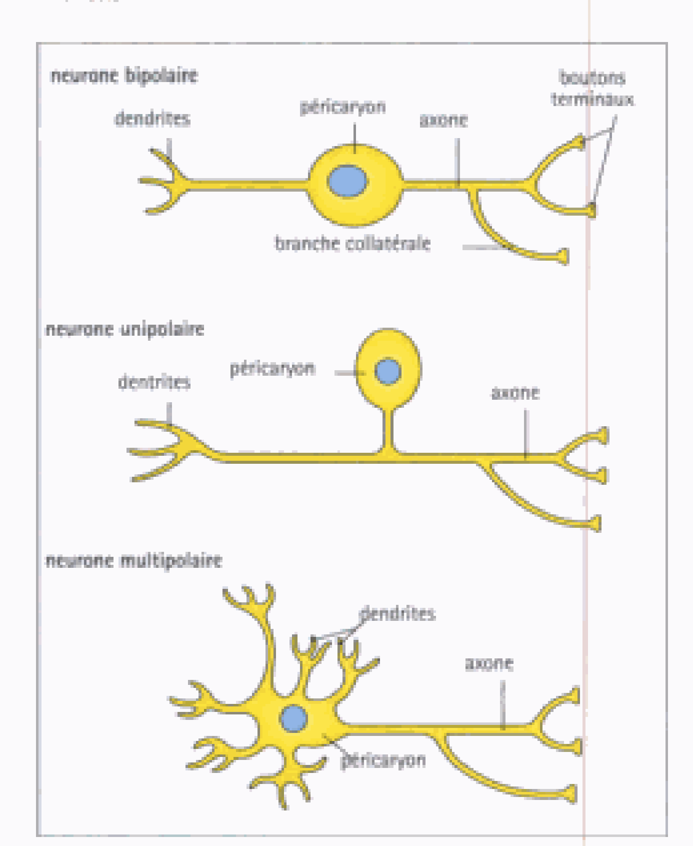


Fig. 6.3 Différents types de neurones.
Il existe plusieurs variétés de neurones dont la forme correspond à la fonction. S'ils sont bipolaires, ce sont habituellement des interneurones, tandis que les unipolaires sont sensitifs ; les neurones multipolaires sont souvent moteurs.



En plus de ces types généraux de neurones, il en existe d'autres qui sont spécifiques d'une partie du cerveau, par exemple les cellules de Purkinje du cervelet qui sont de grandes cellules à prolongements multiples (voir Fig. 6.27b).

Les neurones transmettent des signaux par variation de la polarité électrique de la membrane plasmique.

Les signaux neuronaux sont commandés par le gradient électrique (ionique) établi de part et d'autre de la membrane plasmique. L'excitation est associée à la dépolarisation de la membrane plasmique qui, dans un axone au repos, possède un potentiel négatif de -70 mV. Cette dépolarisation se propage le long de l'axone à la vitesse de 100 m/sec.

La membrane plasmique des neurones est divisée en plusieurs régions, chacune contenant des protéines membranaires hautement spécialisées. Les **pompes ioniques membranaires** qui entretiennent le gradient électrique de base entre l'extérieur et l'intérieur de la cellule, sont très nombreuses dans la membrane plasmique. Les **protéines des canaux ioniques** modifient le gradient électrochimique transmembranaire du neurone en constituant des pores ou des ponts, qui peuvent changer leur perméabilité aux ions en réponse à des signaux spécifiques (canaux à ouverture intermittente) :

- Les **canaux récepteur-dépendants** se ferment ou s'ouvrent en réponse à la liaison de neurotransmetteurs. Ils sont situés principalement dans les synapses.
- Les **canaux potentiel-dépendants** sont surtout impliqués dans la dépolarisation rapide et explosive qui se produit lors de l'excitation des cellules nerveuses. Ces canaux sont très nombreux dans la membrane plasmique.

Si le potentiel de dépolarisation est faible, inférieur à un certain seuil (le seuil critique), la dépolarisation restera locale et aucun canal ionique ne s'ouvrira. Le potentiel se dissipe alors par diffusion passive sur une courte distance (sans qu'apparaisse un potentiel d'action). Dans ce cas, l'axone se comporte comme un câble électrique conduisant simplement un courant le long de sa surface, la vitesse de conduction étant fonction de la résistance et de la capacitance de l'axone.

LE NEURONE

- comprend un corps cellulaire (ou péricaryon), un axone, des dendrites et un bouton synaptique terminal
- est une cellule métaboliquement très active avec de nombreux lysosomes et un réticulum endoplasmique abondant (appelé corps de Nissl)
- possède un cytosquelette indispensable à sa fonction, représenté notamment par des neurofilaments (responsables de l'architecture du neurone) et par des microtubules (impliqués dans le transport axonal)
- l'axone est spécialisé dans la conduction de la dépolarisation électrique (potentiel d'action) par l'intermédiaire de canaux ioniques de la membrane cellulaire.

Si on dépolarise une zone de la membrane au-dessus du seuil critique, les canaux à Na^+ et à K^+ à ouverture intermittente s'ouvrent et provoquent un changement explosif du potentiel de membrane, appelé **potentiel d'action**.

L'ouverture des canaux potentiel-dépendants permettant de créer un potentiel d'action peut être considérée comme un système local d'amplification de la dépolarisation de la membrane. Dans ce cas, le courant ne se dissipe pas dans l'axone après une courte distance mais se propage jusqu'au bout de l'axone, provoquant une réaction en chaîne qui déclenche sur son chemin l'ouverture intermittente des canaux ioniques.

Les potentiels d'action se propagent le long de l'axone à une vitesse qui dépend de la résistance et de la capacitance de l'axone. Plus le diamètre de l'axone est grand, plus la vitesse de propagation est élevée.

Les cellules nerveuses communiquent entre elles par l'intermédiaire de synapses.

La synapse est une jonction cellulaire spécialisée qui permet une communication directe entre cellules. Un neurotransmetteur est sécrété par une cellule en un point très précis et capté uniquement par l'autre cellule.



MALADIES DU NEURONE MOTEUR

La maladie du neurone moteur est une maladie d'évolution progressive dont la fréquence augmente avec l'âge. Elle se traduit par une faiblesse des muscles volontaires due à la dégénérescence des neurones moteurs et par des paralysies sévères aboutissant à la mort en deux à trois ans. Le mécanisme de cette mort spontanée des neurones moteurs est inconnu.

Tous les neurones moteurs peuvent être concernés et les symptômes particuliers sont fonction des groupes de neurones les plus atteints. La dégénérescence des neurones moteurs du bulbe rachidien provoque un syndrôme complexe appelé **paralysie bulbaire progressive**; celle des neurones moteurs de la partie inférieure de la moelle épinière est responsable de **l'atrophie musculaire progressive**. La forme la plus répandue est la **sclérose latérale amyotrophique** (maladie de Charcot), due à la dégénérescence des motoneurones du cortex cérébral, du bulbe rachidien et de la moelle épinière.

Dans chaque synapse, il existe des vésicules contenant des neurotransmetteurs.

La terminaison d'un axone est renflée pour former un bouton synaptique, étroitement appliqué contre la surface d'une cellule cible, ne laissant qu'un espace étroit de 20 nm, la fente synaptique. La membrane plasmique, de chaque côté de la fente synaptique, renferme des protéines membranaires particulières et des récepteurs impliqués dans la neurotransmission.

Au microscope électronique, la membrane plasmique de chaque côté de la fente synaptique apparaît un peu épaissie et le bouton synaptique contient des mitochondries, des microtubules et des neurofilaments, ainsi que des vésicules de 40 à 65 nm de diamètre, entourées d'une membrane , les vésicules synaptiques (Fig. 6.4). L'aspect de ces vésicules est variable. La plupart sont petites et arrondies, avec un centre clair, d'autres sont ovales. Certaines vésicules synaptiques (vésicules à cœur dense) présentent un centre dense aux électrons avec un halo périphérique pâle.

Sur les coupes, il est possible de mettre en évidence des neurotransmetteurs dans les neurones et leurs terminaisons par immunohistochimie en utilisant des anticorps anti-neurotransmetteurs spécifiques.

Les vésicules synaptiques contiennent également des protéines particulières qui ne sont pas des neurotransmetteurs, indispensables à leurs fonctions. On peut aussi déceler ces protéines par immunohistochimie, comme par exemple la synaptophysine, glycoprotéine de la membrane des vésicules, et les chromogranines, protéines impliquées dans l'emballage du neurotransmetteur dans ces vésicules.

Les vésicules synaptiques libèrent le neurotransmetteur par fusion avec la membrane pré-synaptique.

Lorsqu'une onde de dépolarisation atteint le bouton synaptique, elle déclenche la libération du neurotransmetteur par exocytose des vésicules synaptiques (Fig. 6.5). Le neurotransmetteur diffuse alors dans la fente synaptique et peut agir sur les récepteurs de la membrane post-synaptique du neurone cible. La membrane de la vésicule synaptique est ensuite " habillée " comme un puits mantelé, puis elle est recyclée au niveau d'un compartiment endosomal de la terminaison nerveuse. Ce recyclage est permanent. Certaines vésicules de neurosécrétion sont transportées le long de l'axone depuis le péricaryon, mais d'autres se forment sur place par bourgeonnement du compartiment endosomal de la terminaison nerveuse. Les neurotransmetteurs peuvent pénétrer à l'intérieur de ces dernières grâce à des systèmes de pompes.

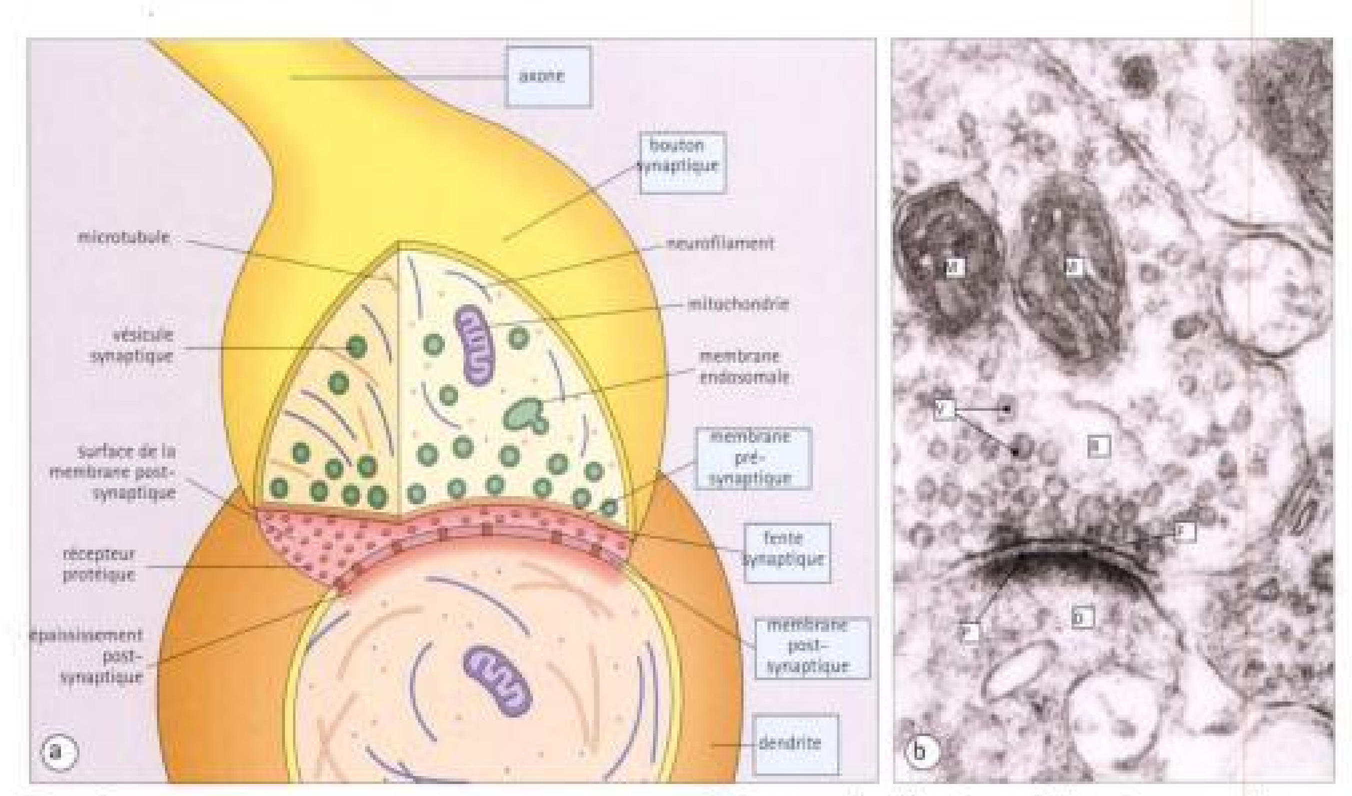


Fig. 6.4 Synapse.
ⓐ Axone se terminant par un bouton synaptique à la surface d'un neurone. La membrane post-synaptique contient un ensemble de récepteurs pour les neurotransmetteurs contenus dans les vésicules synaptiques de l'axone et libérés dans la fente synaptique par exocytose.
ⓑ Bouton synaptique (B) en microscopie électronique au contact d'un dendrite (D). Le bouton contient de petites vésicules (V), des mitochondries (M) et des filaments du cytosquelette. La fente synaptique (F) contient une substance légèrement granulaire, surplombant la membrane post-synaptique (P).

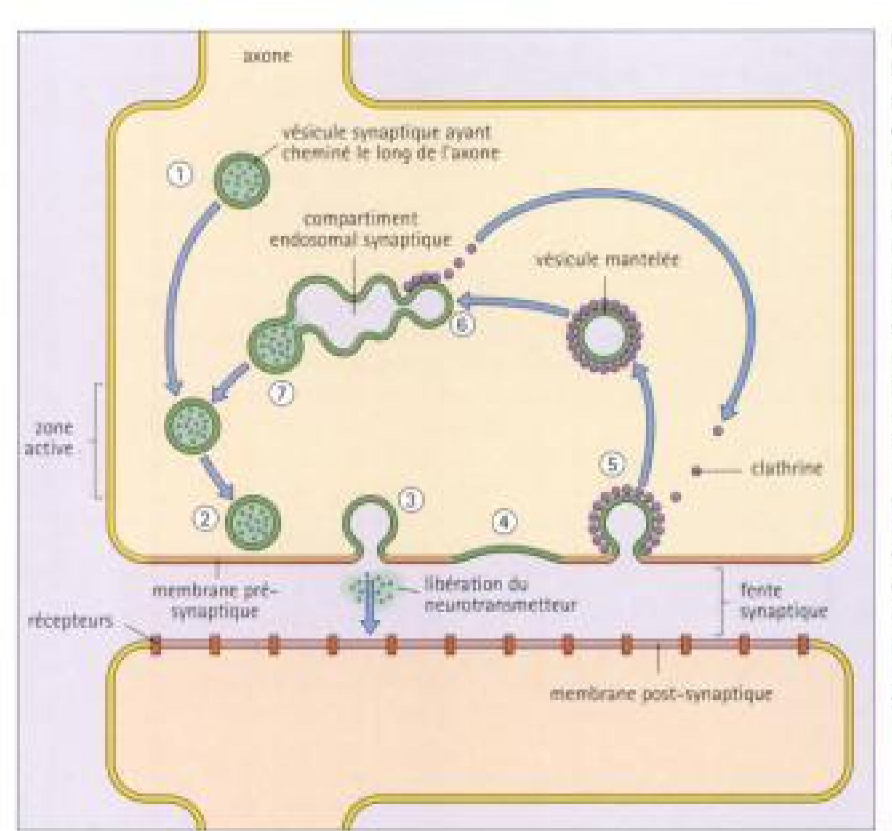
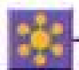


Fig. 6.5 Cycle des vésicules synaptiques. Les vésicules de neurosécrétion se forment dans le péricaryon et cheminent le long de l'axone ①. A leur arrivée dans le bouton synaptique, des protéines de leur membrane les dirigent vers la région sous-jacente à la membrane pré-synaptique, appelée zone active. Les vésicules se lient à des protéines d'arrimage spécifiques et sont prêtes pour l'exocytose ②. L'exocytose provoque la libération du neurotransmetteur dans la fente synaptique ③ et se poursuit par l'intégration de la membrane de la vésicule dans la membrane pré-synaptique ④. La clathrine s'associe à la membrane vésiculaire et forme une vésicule mantelée dont la membrane va être recyclée localement ⑤ en fusionnant avec un compartiment membranaire endosomal, avec libération de la clathrine ⑥. De nouvelles vésicules peuvent naître par bourgeonnement de ce compartiment ⑦. Les neurotransmetteurs libres dans la terminaison nerveuse peuvent pénétrer à l'intérieur de ces vésicules recyclées par l'intermédiaire de pompes membranaires spécifiques.



LA NEUROSÉCRÉTION MET EN JEU DES PROTÉINES DES VÉSICULES SYNAPTIQUES ET DE LA MEMBRANE PRÉSYNAPTIQUE.

De nombreuses protéines impliquées dans la neurosécrétion sont à l'heure actuelle identifiées (Fig. 6.6).

La membrane de la vésicule synaptique contient une protéine d'ancrage, la synaptobrévine, qui attache la vésicule à une protéine d'arrimage de la membrane pré-synaptique, la syntaxine, par l'intermédiaire d'un complexe protéique de liaison (constitué de protéines appelées α-SNAP, β-SNAP, SNAP 25 et NSF).

La membrane de la vésicule synaptique et la membrane pré-synaptique adjacente contiennent des protéines qui provoquent leur fusion et permettent l'exocytose. Au repos, une protéine déclenchante calcium-dépendante, la synaptotagmine, bloque l'action du complexe de liaison .

Si un potentiel d'action atteint le bouton synaptique, les canaux calciques potentiel-dépendants s'ouvrent, ce qui augmente la concentration de calcium dans la terminaison nerveuse. Ceci libère la protéine déclenchante et permet au mécanisme de fusion de se mettre en place, aboutissant à l'exocytose.

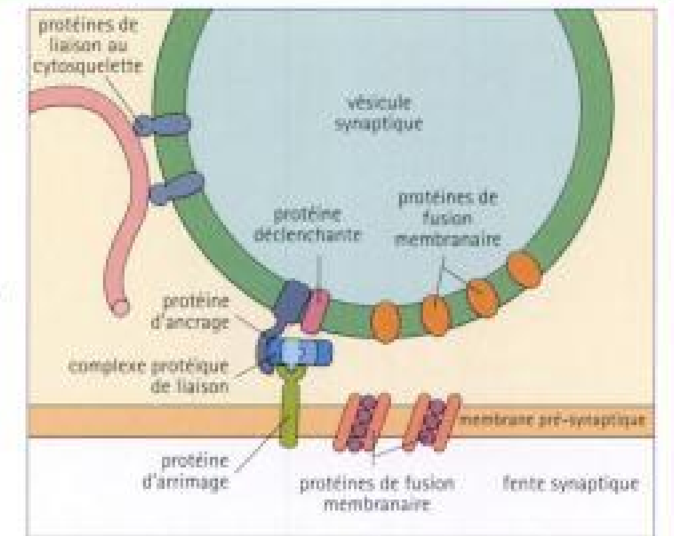


Fig. 6.6 Arrimage synaptique et exocytose. De nombreuses protéines impliquées dans le processus d'exocytose des vésicules synaptiques sont identifiées. La fusion de la vésicule avec la membrane pré-synaptique n'a lieu qu'en cas d'augmentation de la concentration en calcium qui provoque une modification de la configuration des protéines impliquées dans l'arrimage.

Les trois effets possibles de la libération d'un neurotransmetteur sont la dépolarisation, l'hyperpolarisation ou la modification de la sensibilité de la cellule.

Lorsqu'un neurotransmetteur entre en contact avec les récepteurs post-synaptiques, trois effets sont possibles :

La cellule cible **se dépolarise** si le neurotransmetteur se lie à un récepteur à ouverture réglée par un ligand (la protéine d'un canal à Na^+ par exemple) et provoque son ouverture, permettant aux ions de migrer dans le neurone.

Si de nombreux récepteurs sont activés simultanément, les modifications du potentiel de membrane provoquent l'activation de canaux ioniques potentiel-dépendants, produisant un potentiel d'action.

Seuls quelques neurotransmetteurs agissent de cette manière qui entraîne généralement une transmission nerveuse rapide. A ce groupe appartiennent l'acétylcholine, qui est le neurotransmetteur majeur, et le glutamate.

La cellule cible **s'hyperpolarise** si le neurotransmetteur se lie à un canal récepteur-dépendant dont l'ouverture provoque l'entrée d'ions négatifs. L'hyperpolarisation inhibe la dépolarisation.Les principaux neurotransmetteurs provoquant une hyperpolarisation sont l'acide γ-aminobutyrique et la glycine.

La **sensibilité générale d'une cellule** à une excitation est modifiée si le neurotransmetteur se lie à des récepteurs qui ne sont pas des canaux mais qui, après fixation du ligand, génèrent un second messager intracellulaire comme l'AMPc, dans le neurone cible, pour modifier sa sensibilité à une dépolarisation déclenchée par l'intermédiaire de canaux récepteur-dépendants. Ce comportement s'appelle neuromodulation.

De nombreux neurotransmetteurs provoquant une modification de la sensibilité cellulaire sont des monoamines, comme la dopamine ou la sérotonine, d'autres sont de petits neuropeptides. Dans toute terminaison nerveuse, plusieurs neurotransmetteurs peuvent agir.

LES SYNAPSES

- sont constituées par l'interaction de la terminaison d'un axone et de la membrane plasmique d'une cellule cible ;
- comprennent le bouton synaptique, la membrane pré-synaptique, la fente synaptique, la membrane post-synaptique et les vésicules synaptiques ;
- la libération du neurotransmetteur est déclenchée par la dépolarisation membranaire qui provoque une augmentation de la concentration de calcium dans la terminaison nerveuse ;
- l'exocytose des vésicules synaptiques met en jeu une série de protéines spécifiques ;
- la membrane des vésicules synaptiques est recyclée à l'intérieur de la terminaison nerveuse.

Les synapses constituent différents types de connexion entre les neurones.

Dans le système nerveux central, les synapses entre les axones et les dendrites, les axones et les péricaryons, et les axones entre eux, revêtent plusieurs formes (Fig.6.7)

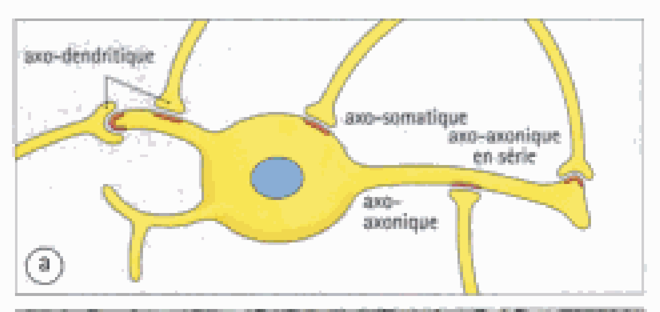
Les axones peuvent être excitateurs, inhibiteurs ou modulateurs, et certaines synapses peuvent réunir plusieurs axones provenant de neurones différents. Le neurone cible peut alors intégrer l'ensemble des signaux d'entrée dans un signal de sortie approprié. Ces amas de synapses sont habituellement isolés du tissu nerveux adjacent par des cellules de soutien du cerveau, comme les astrocytes.

Toutes les synapses ne sont pas inter-neuroniques ; ainsi, la jonction neuromusculaire, ou plaque motrice (voir Chapitre 13), est une forme spécialisée de synapse entre l'axone d'un nerf moteur et la cellule d'un muscle squelettique.

MYÉLINE

La myéline entoure les axones et augmente la vitesse de conduction.

La vitesse de conduction dans les nerfs dépend de la capacitance et de la résistance de l'axone.



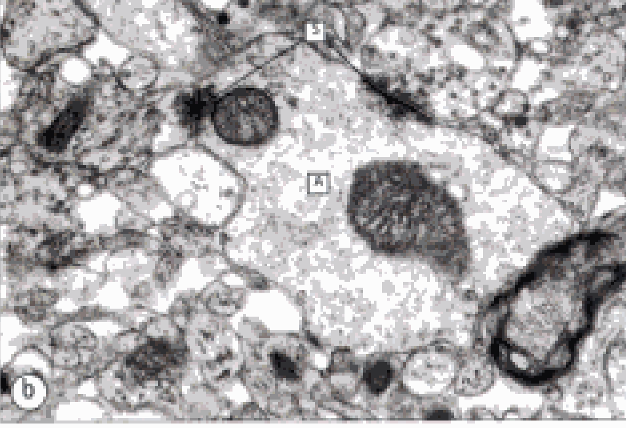


Fig. 6.7 Modèles de synapses.
ⓐ Divers types de synapses. Les synapses peuvent se former entre axones et dendrites, axones et péricaryons et entre deux axones.
ⓑ Synapses axo-axoniques (S) au microscope électronique sur le même axone (A). L'excitation de A dépendra de l'intégration de ces impulsions séparées.

Plus le diamètre de l'axone est important, plus la capacitance diminue: l'augmentation du diamètre axonal permet donc d'accélérer la vitesse de transmission de l'influx; ce mécanisme est cependant limité, au niveau des axones géants, du fait de l'importance de leurs besoins métaboliques.

La vitesse de conduction des axones peut aussi être accrue si on minimise les fuites de courant de la membrane par un isolant.

Ces deux fonctions d'isolation et de réduction de la capacitance électrique sont assurées par une substance appelée myéline, produite par des cellules de soutien spécialisées. Ces cellules, qui enroulent des couches de membrane plasmique autour des axones pour former une gaine isolante riche en lipides, sont appelées **oligodendrocytes** dans le système nerveux central et **cellules de Schwann** dans le système nerveux périphérique.

Une cellule de Schwann ne myélinise qu'un seul axone, mais un oligodendrocyte peut myéliniser plusieurs axones adjacents. Bien que leur structure soit grossièrement identique, il existe des différences mineures entre la composition de la myéline formée par ces deux types cellulaires.

On peut colorer la myéline par des colorants histologiques ayant une affinité pour les constituants lipidiques ou protéiques de la gaine de myéline. Ces méthodes mettent en évidence des différences de structure, dans le système nerveux central, entre les zones où prédominent les neurones pauvres en myéline (substance grise) et les faisceaux d'axones riches en myéline (substance blanche).

La myéline est une couche enroulée en spirale de membranes plasmiques serrées.

La gaine de myéline est formée par les oligodendrocytes ou les cellules de Schwann qui enroulent des couches de membrane plasmique en spirale autour de l'axone. Chaque couche de membrane plasmique est unie à ses voisines par des protéines d'adhésion cellulaire spécifiques.

La myélinisation débute par l'invagination d'un seul axone dans la cellule de soutien, qui amène les extrémités de sa membrane plasmique en contact étroit et les soude pour constituer un feuillet de membrane interne, le mésaxone (Fig. 6.8). La ligne de fusion se situe entre les faces externes de la membrane plasmique et apparaît au microscope électronique sous forme d'une ligne, la ligne dense mineure. La myélinisation se poursuit ensuite par superposition de nombreuses couches de

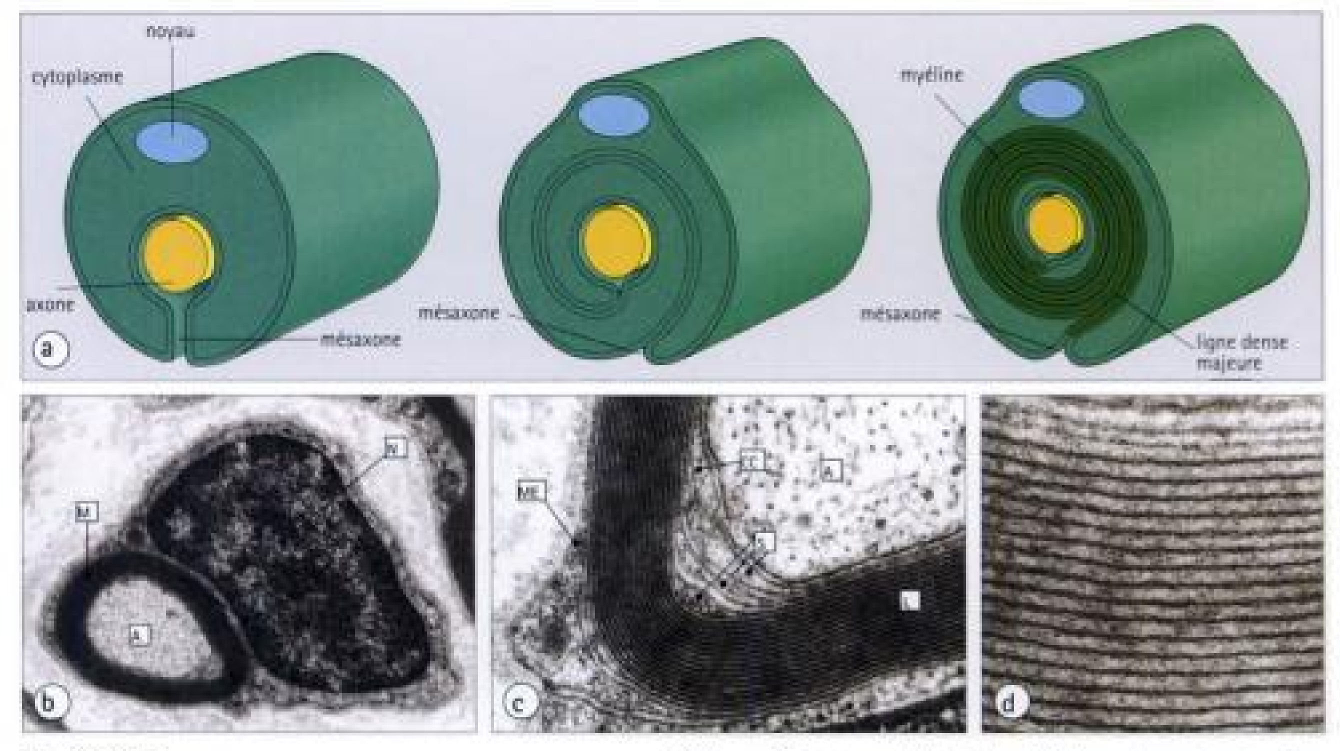


Fig. 6.8 Myéline.
ⓐ Formation de la myéline. En premier lieu, l'axone s'invagine dans la cellule formant la myéline et les feuillets externes de la membrane plasmique de cette cellule fusionnent en un mésaxone.
La cellule formant la myéline enveloppe l'axone de couches de mésaxone.
Le cytoplasme interne disparaît lorsque le feuillet interne de la membrane plasmique fusionne pour former la ligne dense majeure. La myéline se forme au niveau des nombreuses lamelles de membranes fusionnées, les lamelles étant séparées par une alternance de lignes denses majeures et de mésaxone (lignes denses mineures).
ⓑ Axone (A) en microscopie électronique à faible grossissement, entouré de myéline (M) et noyau (N) d'une cellule de Schwann.
ⓒ Lignes denses de la myéline en microscopie électronique à moyen grossissement. L'axone (A) est entouré de lamelles de myéline (L).
Noter le mésaxone externe (ME). Les zones de cytoplasme dans la myéline représentent les incisures de Schmidt-Lantermann (S) (Fig. 6.9) et le collier interne de cytoplasme (CC).
ⓓ Détails des lamelles de myéline en microscopie électronique à fort grossissement. Les lignes sombres sont les lignes denses majeures.
Les lignes denses mineures sont à peine visibles entre les lignes majeures.

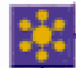
mésaxone qui s'enroulent autour de l'axone. Une spirale serrée, composée d'une double épaisseur de membranes plasmiques fusionnées se forme, parce que le cytoplasme de la cellule de soutien est éliminé de la plupart des espaces entre les couches membranaires.

Les faces internes de la membrane plasmique s'accolent aussi pour former une ligne dense, la **ligne dense majeure**.

L'épaisseur de la gaine de myéline dépend du nombre de couches (lamelles) enroulées autour de l'axone.

En plus des protéines d'adhésion cellulaire, la membrane plasmique des cellules de soutien qui forment la myéline contient des lipides particuliers, comme le galactocérébroside, glycolipide très abondant dans la myéline.

L'isolation myélinique n'est pas continue le long de l'axone car elle est limitée par la taille des cellules produisant la myéline. Les petites zones où l'axone est dénudé, entre les gaines de myéline, s'appellent les nœuds de Ranvier et ont un rôle physiologique important.



DANS LA MYÉLINE, LES MEMBRANES PLASMIQUES SONT LIÉES ENTRE ELLES PAR DES PROTÉINES SPÉCIALISÉES.

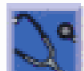
Les couches de membrane plasmique enroulées pour former la myéline sont étroitement liées entre elles par des protéines spécialisées, qui ne sont pas les mêmes dans le SNC et le SNP.

Dans la myéline du SNC, une protéine protéolipidique (PLP) unit les faces externes des membranes. Les faces cytoplasmiques sont liées par une autre protéine appelée protéine basique de la myéline (MBP).

Dans le SNP, une protéine P0 s'associe à la protéine de base de la myéline pour former la ligne dense majeure. La protéine P0 représente environ 50 % des protéines de la myéline du SNP.

Une glycoprotéine associée à la myéline (MAG) s'exprime à la surface des oligodendrocytes et fait partie des protéines " immunoglobulines-like " jouant un rôle de récepteurs superficiels.

La protéine 22 de myéline périphérique est impliquée dans la formation et l'entretien de la myéline dans le SNP.



DES ANOMALIES DES PROTÉINES DE LA MYÉLINE PROVOQUENT DES MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX.

Plusieurs maladies héréditaires du système nerveux sont à présent reconnues comme étant dues à des anomalies des gènes codant pour des protéines de la myéline.

La neuropathie héréditaire motrice et sensitive de type 1 est liée à des mutations de la protéine 22 périphérique, chez 90 % des familles atteintes. Les patients présentent une faiblesse et une hypoesthésie liées à la dégénérescence de la myéline des nerfs périphériques.

La délétion du gène codant pour la protéine 22 est responsable d'une neuropathie héréditaire avec des poussées de paralysie. Les patients sont anormalement prédisposés à des lésions nerveuses à la suite de traumatismes relativement minimes.

Des mutations du gène de la protéine protéolipidique (PLP) peuvent provoquer deux types de maladies. Dans la maladie de Pelizaeus-Merzbacher, les enfant sont atteints d'une dégénérescence de la myéline du SNC et développent progressivement une arriération mentale sévère. D'autres mutations peuvent être à l'origine de la dégénérescence de la myéline de la moelle épinière, aboutissant à des paraparésies spastiques. Le gène codant pour la PLP est situé sur le chromosome X, ces maladies se manifestent donc chez les sujets de sexe masculin.

La myéline est entretenue par des extensions cytoplasmiques de la cellule de soutien qui la produit.

Les membranes des cellules produisant la myéline constituent une structure dynamique.

Pour l'entretien de la membrane plasmique, le cytoplasme de la cellule de soutien formant la myéline persiste en quatre endroits qui sont :

- adjacents à l'axone (**collier interne**) ;.
- interposés entre les lamelles de myéline internodales du système nerveux périphérique formées par les cellules de Schwann (**incisures de Schmidt-Lantermann**) ;
- situés à chaque extrémité du segment de myéline adjacent aux nœuds de Ranvier (**région paranodale**, voir plus loin) ;
- adjacents au corps cellulaire sur la face externe de la myéline (**collier externe**).

Dans toutes ces zones, le cytoplasme est en continuité avec celui du corps cellulaire de la cellule de soutien, afin d'assurer l'entretien de la membrane formant la myéline (Fig. 6.9).

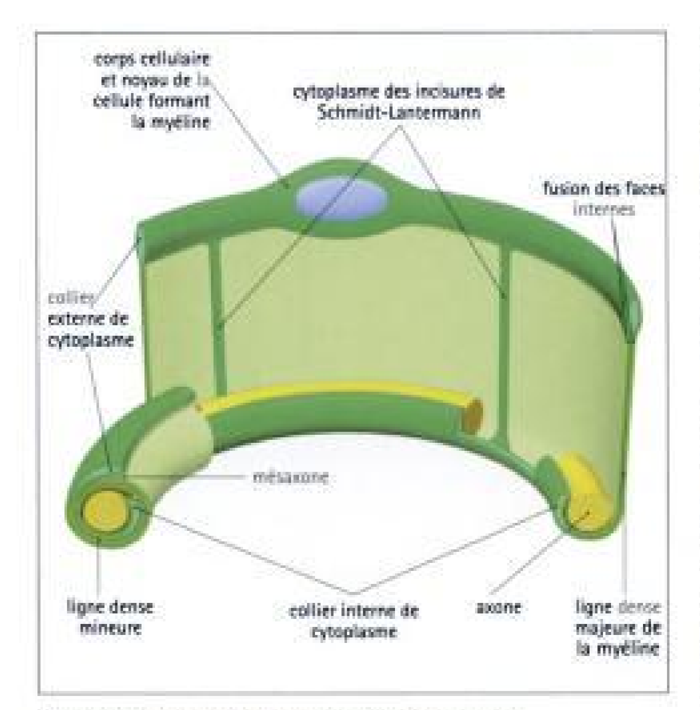


Fig. 6.9 Compartiments cytoplasmiques dans la myéline.
Si la myéline entourant un axone est déroulée artificiellement, les rapports entre les compartiments cytoplasmiques deviennent évidents.
Les colliers interne et externe sont parallèles à l'axone, tandis que le cytoplasme des incisures de Schmidt-Lantermann entoure l'axone entre les lamelles de myéline. Ces zones de cytoplasme sont en continuité avec le corps cellulaire de la cellule produisant la myéline et servent à l'entretien de la membrane formant la myéline.

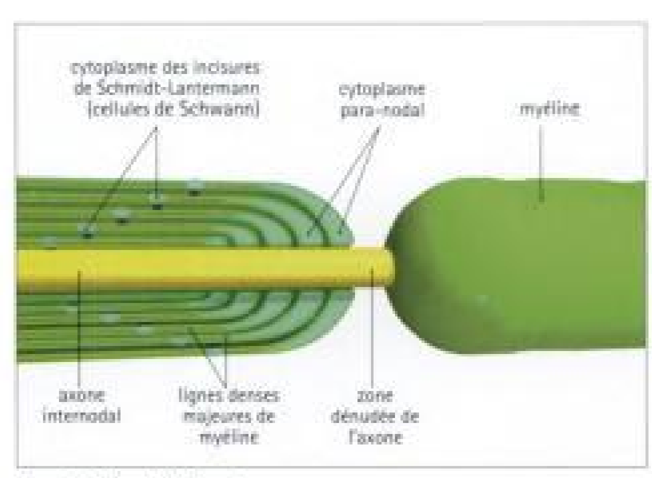


Fig. 6.10 Nœud de Ranvier.
Nœud de Ranvier en coupe longitudinale. A l'extrémité d'un segment de myéline, les lamelles de myéline sont remplacées par des boucles paranodales contenant du cytoplasme. La zone non recouverte de l'axone est généralement un peu plus large que l'axone internodal. C'est la région qui contient les canaux à Na^+ potentiel-dépendants nécessaires à la formation du potentiel d'action. Comparer les incisures de Schmidt-Lantermann dans ce plan avec celles de la figure 6.9

Les nœuds de Ranvier correspondent à des régions dénudées de l'axone, dépourvues de myéline.

La myélinisation d'un axone n'est pas continue sur toute sa longueur, mais forme de petites unités de 1 à 2 mm de long, chaque unité correspondant à une cellule de soutien individuelle. Le petit espace séparant ces unités cellulaires de myéline est appelé nœud de Ranvier ; il joue un rôle physiologique important dans l'augmentation de l'efficacité de la conduction nerveuse (Fig. 6.10).

Au niveau d'un nœud de Ranvier, les cellules myélinogènes forment des boucles paranodales de cytoplasme, en continuité avec celui du corps cellulaire.

Dans le système nerveux central, les axones au niveau des nœuds de Ranvier sont dénudés, tandis que ceux du système nerveux périphérique sont en partie recouverts par des langues de cytoplasme des cellules de Schwann adjacentes.

Dans le nœud de Ranvier, l'axone a un diamètre légèrement supérieur à celui des régions internodales et contient la majeure partie des canaux à Na^+ de la membrane plasmique axonale, ce qui se traduit, au microscope électronique, par un épaississement flou de la membrane. Ces canaux sont ancrés sur le cytosquelette par l'intermédiaire d'une protéine de liaison, l'ankyrine. Il n'y a pas de canal dans la région internodale, sous la gaine de myéline.

La dépolarisation au niveau du nœud de Ranvier est suivie par une diffusion passive rapide du courant de dépolarisation le long de l'axone sous la gaine de myéline jusqu'au nœud de Ranvier suivant, la fuite de courant étant rendue minime par l'isolant.

Lorsque la capacitance de la membrane est faible, ce que permet également la myéline, une très faible charge suffit à provoquer une différence de potentiel significative.

Lorsque cette conduction par diffusion passive rencontre la zone où les canaux sont très concentrés, au niveau du nœud de Ranvier suivant, on note un accroissement de la dépolarisation. Ainsi la dépolarisation progresse par une série de sauts, séparés par une diffusion passive de la charge.

La dépolarisation dans un nerf myélinisé est beaucoup plus efficace métaboliquement que dans un nerf amyélinique parce que l'entrée des ions Na^+, limitée à de petites zones au lieu de se faire sur toute la surface axonale, réduit les besoins d'énergie pour pomper les ions à l'extérieur du neurone.

LA MYÉLINE

- est produite par les cellules de Schwann dans le système nerveux périphérique et par les oligodendrocytes dans le système nerveux central ;
- apparaît, en microscopie électronique, comme une spirale de membranes enroulées autour d'un axone ;
- contient des protéines d'adhésion cellulaire et des lipides, différents dans le système nerveux central et le système nerveux périphérique ;
- a pour fonction d'augmenter la vitesse de conduction de l'influx nerveux le long des axones ;
- se présente sous forme de petites unités, séparées par des espaces appelés noeuds de Ranvier.

SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Le système nerveux central (SNC) comprend le cerveau et la moelle épinière qui contiennent des cellules nerveuses et leurs prolongements ainsi que des cellules de soutien spécialisées.

Les différents types de cellules de soutien spécialisées du SNC sont regroupées sous le terme de névroglie.

Le SNC renferme de nombreuses cellules de soutien qui ne sont pas des neurones. Ce sont les astrocytes, les oligodendrocytes, les cellules épendymaires et les microgliocytes (Fig. 6.11) réunis sous le nom de **névroglie**.

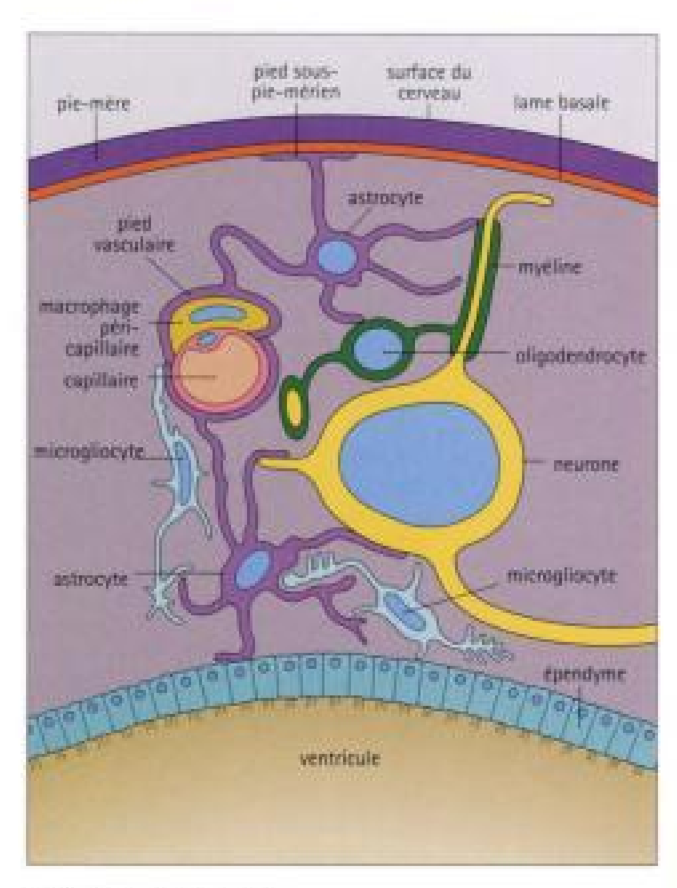


Fig. 6.11 Névroglie du SNC.
L'ensemble des cellules du SNC associées aux neurones forment la névroglie et remplissent plusieurs rôles.

Les astrocytes constituent un échafaudage pour les autres cellules mais envoient aussi des pieds vasculaires autour des capillaires pour entretenir une barrière de perméabilité sang-cerveau. A la surface du cerveau, les astrocytes forment une lame basale et s'alignent pour constituer le revêtement marginal qui recouvre l'ensemble du SNC.

Les oligodendrocytes myélinisent les axones des cellules nerveuses, tandis qu'un vaste réseau de microgliocytes, reconnaissant des antigènes, se retrouve dans l'ensemble du SNC. Des macrophages, qui ont aussi un rôle immunitaire de défense, colonisent l'espace périvasculaire, à l'extérieur de la substance cérébrale.

Les cellules épendymaires constituent une couche épithéliale qui, contrairement aux autres épithéliums, ne repose pas sur une lame basale. Cette couche borde les cavités ventriculaires du cerveau remplies de liquide céphalo-rachidien et le canal épendymaire de la moelle épinière.

Les astrocytes sont des cellules en forme d'étoile, jouant un rôle important dans l'embryogénèse, le transport de liquides et la structure du SNC.

Les astrocytes sont des cellules volumineuses, ayant de nombreux prolongements et exerçant plusieurs fonctions :

- au cours du développement embryonnaire, les astrocytes forment une charpente pour guider la migration des cellules nerveuses en cours de développement ;
- dans le cerveau adulte, ils forment un échafaudage pour des éléments nerveux plus spécialisés ;
- certains astrocytes transportent des liquides et des ions des espaces extracellulaires situés autour des neurones vers les vaisseaux sanguins.

Les astrocytes sont caractérisés par un noyau ovale ou légèrement irrégulier, pauvre en chromatine, et par une forme étoilée caractéristique, liée aux nombreux prolongements minces irradiant dans toutes les directions. Ces prolongements contiennent une forme spécifique de filaments intermédiaires du cytosquelette (voir page 26), appelée **protéine gliale fibrillaire acide** (Glial Fibrillary Acidic Protein, GFAP).

Cet aspect étoilé n'est pas facile à mettre en évidence sur les coupes conventionnelles colorées par l'H.E., parce que les prolongements s'entremêlent avec les prolongements d'autres cellules, mais on peut l'observer avec des colorations spéciales (Fig. 6.12).

On a identifié deux catégories d'astrocytes :

- Les **astrocytes fibreux** prédominent dans la substance blanche et ont de longs prolongements riches en faisceaux de GFAP.
- Les **astrocytes protoplasmiques**, plus abondants dans la substance grise du cerveau, ont des prolongements longs et minces, ne contenant que quelques faisceaux de GFAP.

Une adaptation structurale importante des astrocytes existe au niveau de leur contact avec les vaisseaux sanguins du cerveau qu'ils entourent en formant des lames aplaties appelées pieds vasculaires (voir Fig. 6.11). Cette interaction modifie la structure de l'endothélium vasculaire cérébral le rendant très peu perméable, ce qui constitue une barrière de diffusion entre le sang et le cerveau.

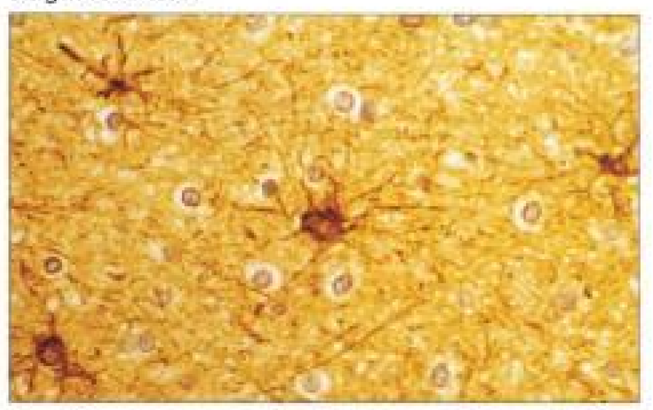
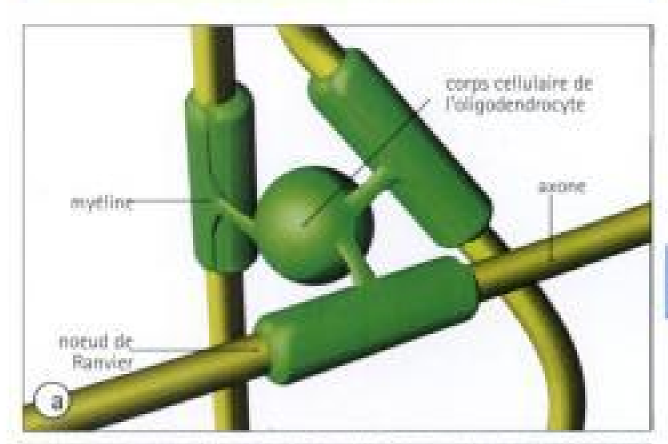


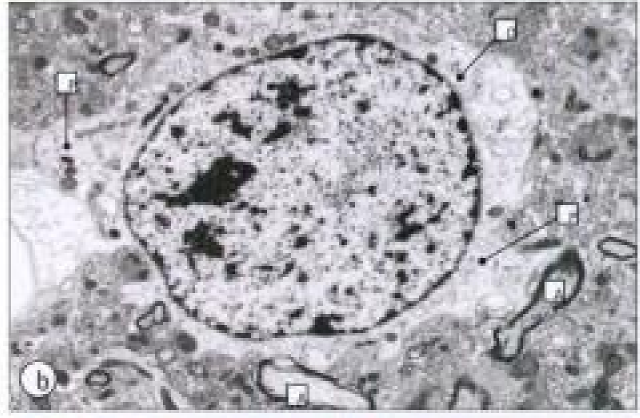
Fig. 6.12 Astrocytes.
Coupe colorée à l'immunoperoxydase montrant la protéine gliale fibrillaire acide (GFAP), constituant des filaments intermédiaires des astrocytes. L'astrocyte est coloré en brun et déploie sa forme étoilée caractéristique.



GLIOSE

Lorsque des neurones meurent, ils sont éliminés par des macrophages. La zone endommagée est ensuite comblée par une prolifération des astrocytes qui remplissent le vide et forment une cicatrice astrocytaire, au cours d'un processus appelé gliose.





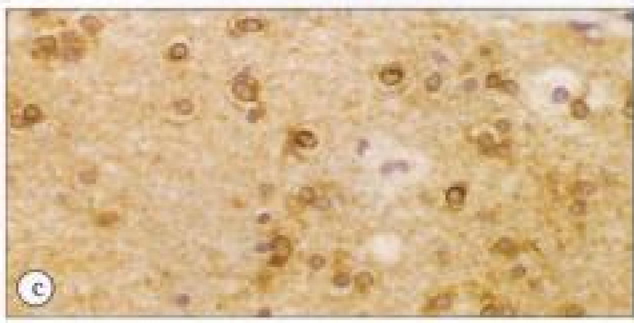


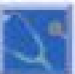
Fig. 6.13 Oligodendrocytes.
ⓐ Les oligodendrocytes myélinisent plusieurs fibres nerveuses à la fois dans le SNC.
ⓑ Au microscope électronique, l'oligodendrocyte (O) montre de nombreuses mitochondries et un appareil de Golgi développé, mais peu d'éléments du cytosquelette. Noter les prolongements (P) myélinisant les axones avoisinants (A).
ⓒ On peut identifier les oligodendrocytes par réaction immunohistochimique de protéines spécifiques. Dans ce cas, on voit les oligodendrocytes (bruns), mais les autres cellules, comme les microgliocytes et les astrocytes, ne sont pas colorées.

Les oligodendrocytes sont les cellules de soutien qui produisent la myéline du SNC.

Les oligodendrocytes synthétisent la myéline dans le SNC. Un oligodendrocyte possède plusieurs prolongements cellulaires et myélinise plusieurs axones (Fig. 6.13).

Sur les préparations histologiques de routine, on ne voit pas les ramifications des oligodendrocytes mais leur noyau est arrondi, avec une chromatine relativement peu dense et, le plus souvent, le cytoplasme contient un halo clair périnucléaire. Ce halo est un artefact de préparation, parce que les oligodendrocytes sont fragiles et ne contiennent que peu d'éléments du cytosquelette.

Une réaction immunohistochimique pour les protéines associées à la myéline, par exemple la protéine basique, peut être utilisée pour identifier de façon spécifique les oligodendrocytes (Fig. 6.13c).



MALADIES DE LA MYÉLINE

Sclérose en plaques

La myéline du SNC est la cible des attaques du système immunitaire au cours de la sclérose en plaques (Fig. 6.14), maladie d'étiologie inconnue.

La myéline est essentielle au fonctionnement normal du SNC et sa destruction dans la sclérose en plaques provoque des déficits fonctionnels graves, comme une paralysie, une perte de la sensibilité et/ou de la coordination des mouvements. La nature du déficit dépend de la topographie de l'atteinte.



Fig. 6.14 Sclérose en plaques.
Région pontique du cerveau à faible grossissement, colorée par une méthode qui marque la myéline en bleu. De grandes zones de myéline ont été détruites, laissant des espaces peu colorés entre de petites plages de myéline.



LEUCODYSTROPHIES

Plusieurs affections héréditaires du métabolisme sont la cause d'une déficience de la formation de myéline dans le système nerveux. On appelle ces affections leucodystrophies. Les enfants qui en sont atteints ont des déficits neurologiques sévères et une dégénérescence progressive de la myéline.

L'une des leucodystrophies les plus courantes est liée à un déficit de la fonction lysosomale, empêchant le métabolisme normal des lipides de la myéline.

Les cellules épendymaires sont des cellules de type épithélial, pourvues de cils.

Les cellules épendymaires sont des cellules de type épithélial qui tapissent les cavités du cerveau (ventricules) et le canal central de la moelle épinière (canal de l'épendyme), formant une couche de cellules cubiques au contact du liquide céphalo-rachidien.

Chaque cellule épendymaire possède un petit noyau basal ovale, avec une chromatine dense. De nombreuses cellules sont ciliées (Fig. 6.15).

Au microscope électronique, les cellules sont unies entre elles par des desmosomes et portent, en plus des cils, des microvillosités apicales.

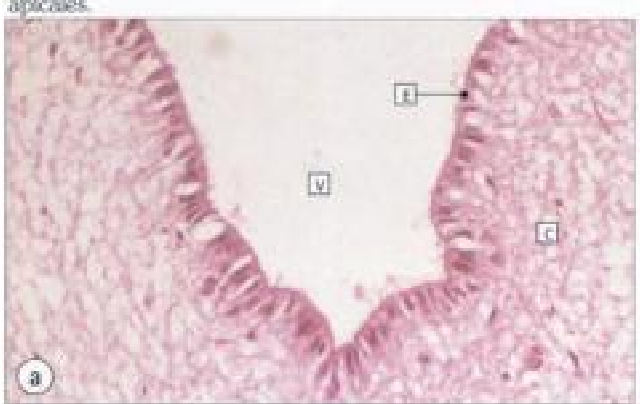




Fig. 6.15 Épendyme.
ⓐ Cellules épendymaires (E) bordant un ventricule latéral du cerveau (V). Ce sont des cellules épithéliales cubiques reposant sur les prolongements de cellules gliales sous-jacentes du cerveau (C).
ⓑ Microphotographie électronique à balayage montrant que de nombreuses cellules épendymaires portent des touffes de cils vibratiles en surface.

Contrairement aux véritables cellules épithéliales, les cellules épendymaires ne reposent pas sur une lame basale, mais envoient des prolongements effilés qui se mêlent aux prolongements des astrocytes sous-jacents.

Les microgliocytes sont des cellules immunitaires spécifiques du SNC.

Le SNC possède un ensemble de cellules immunitaires qui lui est propre, les microgliocytes, qui sont des macrophages spécialisés.

Sur les préparations ordinaires colorées à l'H.E., on n'observe pas aisément les microgliocytes qui apparaissent seulement comme des noyaux en bâtonnet, sans entourage cytoplasmique visible. Cependant, les réactions immunohistochimiques (Fig. 6.16) montrent que les microgliocytes ont de longs prolongements, fins et ramifiés, et qu'ils forment un réseau étendu dans le cerveau.

Le phénotype du microgliocyte suggère que ce sont des cellules dendritiques présentant l'antigène (voir page 123), ayant une faible capacité phagocytaire et exprimant des molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité.

Dans certaines pathologies, les cellules de la microglie sont activées et accroissent leur taille et leur nombre. Dans ces conditions, il s'y ajoute habituellement des monocytes, en provenance du sang, qui pénètrent dans le cerveau, et se transforment en macrophages.

En plus des cellules de la microglie, qui sont propres au cerveau, on retrouve un grand nombre de macrophages dans les espaces périvasculaires, en dehors de la substance cérébrale. Ces cellules sont également des cellules immunitaires effectrices.

A l'état normal, il ne semble pas y avoir une circulation significative de lymphocytes dans le cerveau.

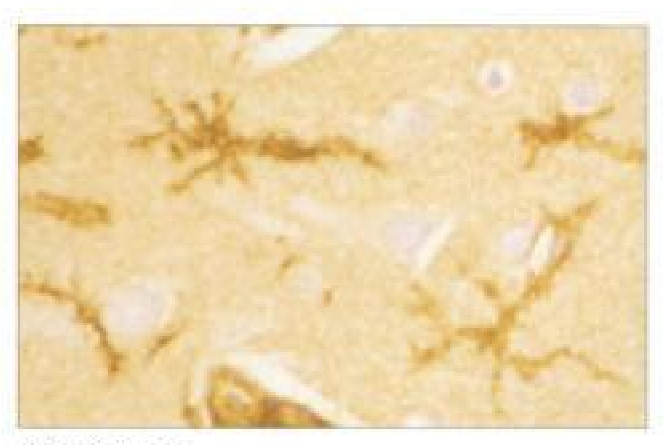


Fig. 6.16 Microglie.
Coupe du cerveau colorée par une méthode faisant appel aux lectines de l'agglutinine du ricin, qui se lient à un sucre situé à la surface des microgliocytes et des cellules endothéliales du cerveau.

Les microgliocytes (bruns) ont un noyau dense, en forme de bâtonnet ou ovale, et une forme dendritique finement ramifiée, liée à des prolongements cellulaires extrêmement fins.

Les microgliocytes peuvent aussi être mis en évidence par immunohistochimie avec des antisérums dirigés contre les marqueurs de surface des macrophages.

Les méninges sont des systèmes membranaires qui recouvrent et soutiennent le SNC.

Le SNC est entouré de trois couches protectrices, les méninges, composées de tissu de soutien fibreux et de cellules épithéliales (Fig. 6.17); ces couches sont la dure-mère, l'arachnoïde et la pie-mère.

La **dure-mère** est une couche résistante riche en fibres de collagène qui forme la couche externe du SNC. Elle se confond avec le périoste du crâne et est fixée au périoste du canal vertébral par les ligaments dentelés. La dure-mère est recouverte, sur sa face interne, d'une couche incomplète de cellules épithéliales pavimenteuses.

Dans le crâne, la dure-mère se réfléchit vers le bas pour former des lames, la tente du cervelet et la faux du cerveau, qui séparent les différentes parties du cerveau. Les sinus veineux du cerveau cheminent dans la dure-mère, à la base de ces lames.

L'**arachnoïde**, couche de tissu composée de fibres fines de collagène recouvertes de cellules épithéliales aplaties peu apparentes, est située au-dessous de la dure-mère, sans y être fixée. Des travées réticulées ou trabécules s'étendent, à partir de l'arachnoïde, dans l'espace sous-arachnoïdien qui contient le liquide céphalo-rachidien.

Les principales artères et veines qui irriguent le cerveau cheminent dans cet espace.

La **pie-mère** est une couche délicate de cellules épithéliales associées à un tissu lâche constitué de fibres de collagène. Elle s'étend à l'extérieur d'une lame basale qui recouvre complètement le SNC. Cette lame basale est formée d'astrocytes particuliers constituant le **revêtement astrocytaire marginal**.

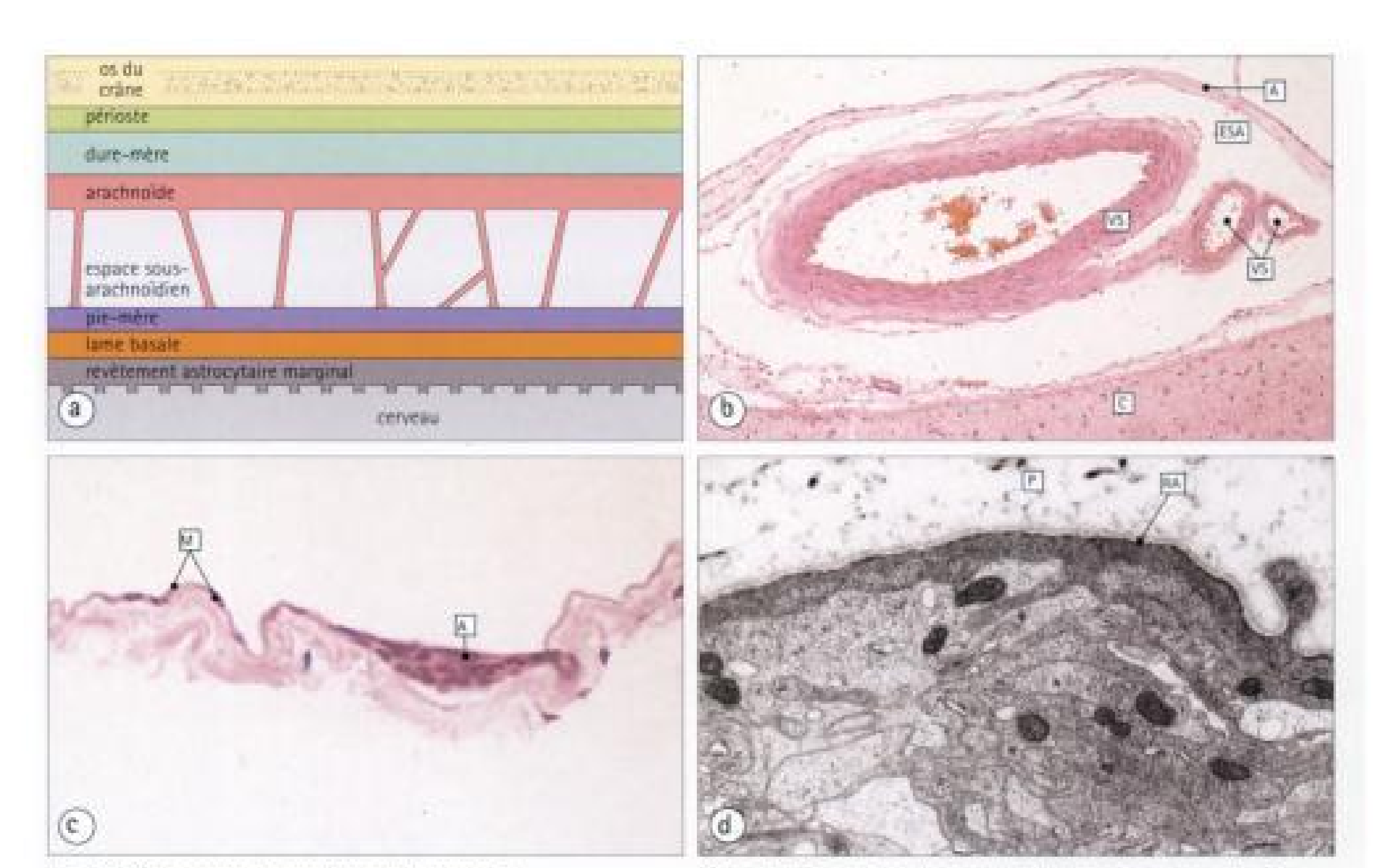


Fig. 6.17 Méninges et revêtement astrocytaire marginal.
ⓐ Les méninges entourent le SNC et sont composées de trois couches : la dure-mère, l'arachnoïde et la pie-mère. Sous la pie-mère se trouve une lame basale sur laquelle se disposent des astrocytes formant une barrière autour du SNC, appelée revêtement astrocytaire marginal. L'espace sous-arachnoïdien contient le liquide céphalo-rachidien.
ⓑ Arachnoïde (A), espace sous-arachnoïdien (ESA) et cerveau sous-jacent (C). Les vaisseaux sanguins (VS) circulent dans l'espace sous-arachnoïdien.
ⓒ Les cellules méningo-endothéliales sont habituellement pavimenteuses et peu visibles. Elles bordent la dure-mère, l'arachnoïde et la pie-mère. Mais, avec l'âge, certaines de ces cellules deviennent plus apparentes. Sur cette coupe d'arachnoïde d'un homme de 60 ans, les cellules méningo-endothéliales (M) forment un petit agrégat (A).
ⓓ Revêtement astrocytaire marginal (RA) qui constitue une barrière externe enveloppant le SNC, en microscopie électronique. Il se compose d'une lame basale que l'on voit immédiatement sous le collagène de la pie-mère (P) ; elle est constituée d'une couche de prolongements astrocytaires, adhérant étroitement les uns aux autres, issus des astrocytes du cerveau sous-jacent.



MALADIES DES ESPACES MÉNINGES

Plusieurs espaces méningés sont importants en clinique. Ce sont les espaces sous-dural, sous- arachnoïdien et extradural.

Hématome extradural
Une fracture du crâne provoque une accumulation de sang artériel à l'extérieur de la dure-mère, dans l'espace extradural.

Hématome sous-dural
A la suite d'un traumatisme, une hémorragie veineuse peut se produire dans l'espace situé entre la dure-mère et l'arachnoïde, l'espace sous-dural.

Hémorragie sous-arachnoïdienne
La rupture d'artères cheminant à la surface du cerveau provoque une hémorragie dans l'espace sous-arachnoïdien situé entre l'arachnoïde et la pie-mère.

Méningite
C'est l'infection du liquide céphalo-rachidien de l'espace sous-arachnoïdien.



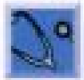


Fig. 6.18 Plexus choroïde.
ⓐ Partie d'un plexus choroïde recouvert d'un épithélium cylindrique (E), qui forme des papilles sur des axes de stroma vasculaire (A).
ⓑ Surface contournée du plexus choroïde au microscope électronique à balayage, qui dessine des plis profonds et les fines microvillosités de la surface apicale de l'épithélium de revêtement.

Les plexus choroïdes sont responsables de la production du liquide céphalo-rachidien.

Les plexus choroïdes sont situés dans les ventricules du cerveau et synthétisent le liquide céphalo-rachidien. Chaque plexus choroïde est constitué d'un tissu de soutien richement vascularisé recouvert de cellules épithéliales cylindriques formant de grosses masses ramifiées (Fig. 6.18). Les cellules épithéliales sont unies par des complexes de jonction, reposent sur une lame basale, possèdent des microvillosités apicales et sont spécialisées dans la sécrétion (voir page 42).

Le LCR produit dans les ventricules s'écoule à travers des trous de la base du crâne et circule dans l'espace sous-arachnoïdien. Il est réabsorbé par les sinus veineux de la dure-mère.



TUMEURS DU SYSTÈME NERVEUX

Gliomes
Le plus souvent, les tumeurs primitives du cerveau proviennent des cellules gliales et constituent les **gliomes**.

Le gliome le plus fréquent dérive des astrocytes (**astrocytome**) et peut être une tumeur à croissance lente, qui infiltre le cerveau de façon diffuse pendant plusieurs années, ou rapide, qui comprime rapidement les structures vitales.

Les **épendymomes** naissent habituellement dans la région des ventricules et on les reconnaît histologiquement à leurs caractéristiques épithéliales. Les **oligodendrogliomes** sont plus fréquents dans le lobe temporal où ils peuvent être une cause d'épilepsie temporale.

Certaines tumeurs du SNC sont constituées de cellules ressemblant aux cellules embryonnaires primitives du cerveau ; elles sont regroupées sous le terme de **tumeurs neuro-ectodermiques primitives** (PNET). Elles sont plus fréquentes chez l'enfant et peuvent montrer des débuts de différenciation en neurones, astrocytes et cellules épendymaires.

Méningiomes
Les cellules épithéliales des méninges (cellules méningo-endothéliales) peuvent produire des tumeurs appelées méningiomes.
Macroscopiquement, ils apparaissent comme des nodules arrondis, habituellement de 3 à 4 cm de diamètre, mais parfois beaucoup plus.
Histologiquement, les méningiomes sont composés de couches de cellules méningo-endothéliales qui forment de façon caractéristique des tourbillons sphériques.

Confirmation diagnostique
Le diagnostic des tumeurs du SNC doit être confirmé par l'examen histologique de biopsies des tumeurs et on utilise de plus en plus l'immunohistochimie pour en idenfifier les types cellulaires. La mise en évidence de la protéine gliale fibrillaire acide (GFAP) est un argument de poids en faveur de l'origine gliale d'une tumeur.

Les vaisseaux sanguins du SNC sont entourés par un espace péri-vasculaire.

L'irrigation sanguine du cerveau est assurée par des artères qui forment un cercle anastomotique à la base du cerveau. A partir de cette région, les artères cheminent dans l'espace sous-arachnoïdien, avant de plonger dans le cerveau.

Autour des gros vaisseaux intracérébraux se trouve un espace périvasculaire, appelé **espace de Virchow-Robin**. Chez l'homme, cet espace est isolé de l'espace sous-arachnoïdien par la réflexion de la pie-mère par-dessus les vaisseaux sanguins, lorsqu'ils pénètrent dans le cerveau (Fig. 6.19), et il est donc en continuité avec l'espace virtuel sous-pie-mérien.

L'espace périvasculaire est limité en dehors par la lame basale du revêtement astrocytaire marginal (voir Fig. 6.17d) jusqu'aux capillaires, où les lames basales vasculaire et gliale fusionnent.

La barrière hémo-méningée limite la diffusion de substances du sang vers le SNC.

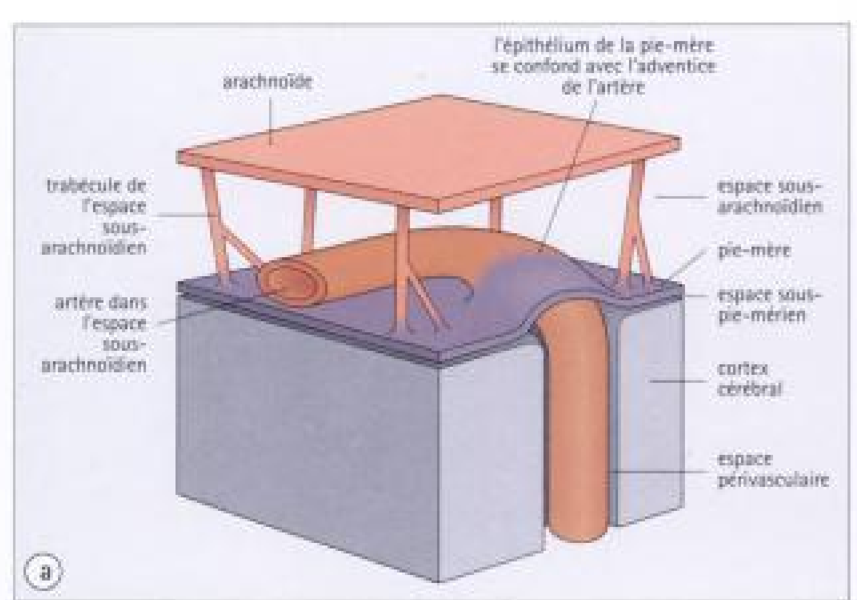
La microvascularisation du système nerveux est très particulière :

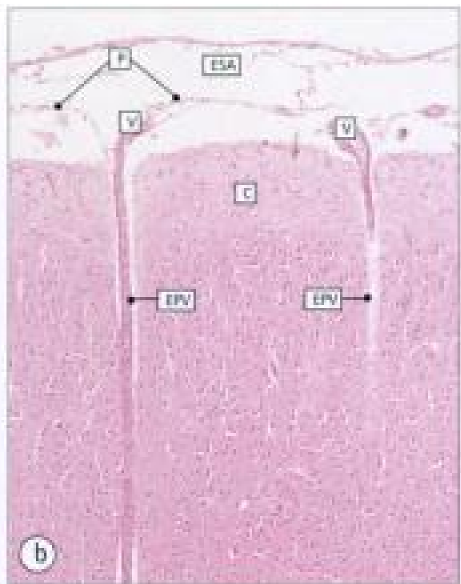
Les cellules endothéliales des capillaires du cerveau sont unies par des jonctions serrées et ne sont pas fenestrées, ce qui limite la diffusion de substances entre le sang et le cerveau, constituant ainsi la barrière sang-cerveau.

Les cellules endothéliales des capillaires cérébraux sont munies de systèmes pour le transport actif, dans le cerveau, de substances comme le glucose.

Sous l'endothélium capillaire, il y a une lame basale, puis les pieds vasculaires des astrocytes (Fig. 6.11).

Ces trois couches (endothélium, lame basale, pieds astrocytaires) constituent une **barrière hémo-méningée** importante en physiologie. Il est évident qu'au cours de l'embryogénèse, la présence des pieds astrocytaires induit des propriétés particulières des cellules endothéliales des capillaires cérébraux.





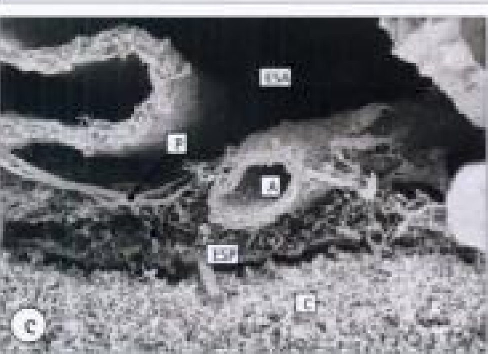


Fig. 6.19 Vascularisation du cerveau.

(a) Les artères circulant dans l'espace sous-arachnoïdien pénètrent dans la pie-mère, qui se réfléchit par-dessus les parois des vaisseaux, isolant ainsi l'espace périvasculaire de l'espace sous-arachnoïdien. La couche de pie-mère réfléchie par-dessus le vaisseau se compose d'une couche unique de cellules méningo-endothéliales pavimenteuses, liées par des complexes de jonction. L'espace périvasculaire est en continuité avec l'espace sous-pie-mérien virtuel.

(b) Vaisseaux (V) pénétrant sous la surface du cerveau (C) en provenance de l'espace sous-arachnoïdien (ESA). La pie-mère (P) se réfléchit par-dessus la paroi du vaisseau et sépare l'espace sous-arachnoïdien de l'espace périvasculaire (EPV).

(c) Espace sous-arachnoïdien (ESA) au microscope électronique à balayage, avec une artère (A) que recouvre la pie-mère (P). Notez l'espace sous-pie-mérien sous-jacent (ESP) et le cerveau (C).

SYSTÈME NERVEUX PÉRIPHÉRIQUE

Le système nerveux périphérique est constitué de neurones et de cellules de soutien.

Le système nerveux périphérique est composé de nerfs et de ganglions.

- Un **nerf** est un ensemble de fibres nerveuses reliées par du tissu de soutien pour former un tronc anatomiquement défini. Les fibres nerveuses peuvent être motrices ou sensitives, myélinisées ou non.
- Un **ganglion** regroupe plusieurs péricaryons de neurones périphériques, avec des fibres nerveuses efférentes et afférentes et des cellules de soutien. Les ganglions peuvent être sensitifs (ganglions rachidiens sensitifs) ou contenir les péricaryons de neurones végétatifs (ganglions sympathiques ou parasympathiques).

Les nerfs périphériques sont des faisceaux d'axones associés à des tissus de soutien.

Un nerf périphérique contient :

- des fibres nerveuses ;
- des cellules de Schwann qui synthétisent la myéline ;
- des fibroblastes fusiformes, cellules de soutien qui produisent les fibres de collagène ;
- des vaisseaux sanguins.

Il existe trois types de tissus de soutien dans un tronc nerveux : l'endonèvre, le périnèvre et l'épinèvre.

L'ENDONÈVRE se compose de fibres collagènes à orientation longitudinale, d'une matrice extracellulaire riche en glycosaminoglycanes et de rares fibroblastes. L'endonèvre entoure individuellement chaque fibre nerveuse et les cellules de Schwann qui l'accompagnent, ainsi que les capillaires sanguins.

LE PÉRINÈVRE entoure des groupes de fibres nerveuses et d'endonèvre pour former de petits faisceaux. Il se compose de 7 à 8 couches concentriques de cellules épithéliales aplaties, séparées par des couches de collagène. Les cellules sont unies par des complexes de jonction et chaque couche de cellules est entourée par une lame basale externe.

L'ÉPINÈVRE est une couche externe de tissu lâche constitué de fibres de collagène et de fibroblastes qui réunit les divers faisceaux d'axones pour former un tronc nerveux. L'épinèvre peut aussi contenir du tissu adipeux et une artère musculaire principale irriguant également le tronc nerveux.

Les cellules de Schwann entourent des axones myélinisés et d'autres qui ne le sont pas.

Dans un nerf périphérique se retrouvent des axones myélinisés et amyéliniques, tous entourés par des cellules de Schwann.

Chaque cellule de Schwann possède une lame basale externe nette qui la sépare de l'endonèvre.

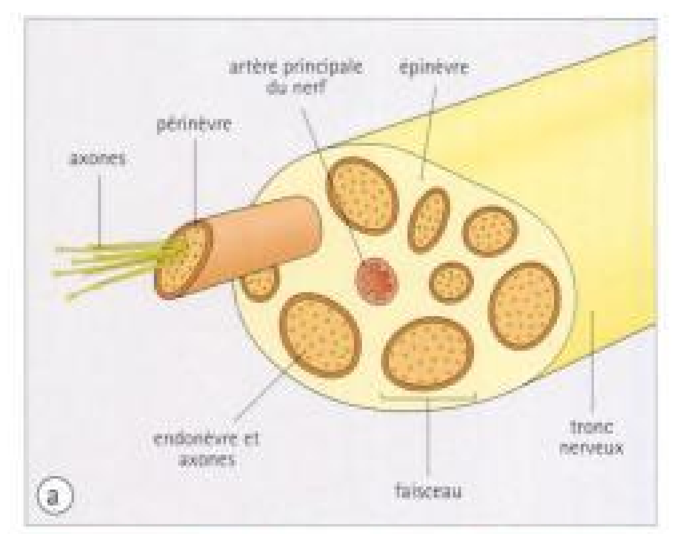
La myéline du système nerveux périphérique diffère de celle du système nerveux central par la nature des protéines qui lui sont associées.

Chaque cellule de Schwann produit de la myéline pour un seul axone, ce qui contraste avec les oligodendrocytes (page 87).

En plus de produire la myéline des nerfs périphériques, les cellules de Schwann entourent des fibres nerveuses amyéliniques qui sont enfouies dans leur cytoplasme (Fig. 6.21).

La proportion de fibres myélinisées et amyéliniques d'un nerf varie d'un site anatomique à un autre.

Dans un nerf périphérique typique du membre inférieur de l'adulte, les fibres myéliniques ont des calibres différents, de 2 à 17 µm (y compris la myéline), avec une distribution bimodale (forte proportion de fibres de 5 et 13 µm).



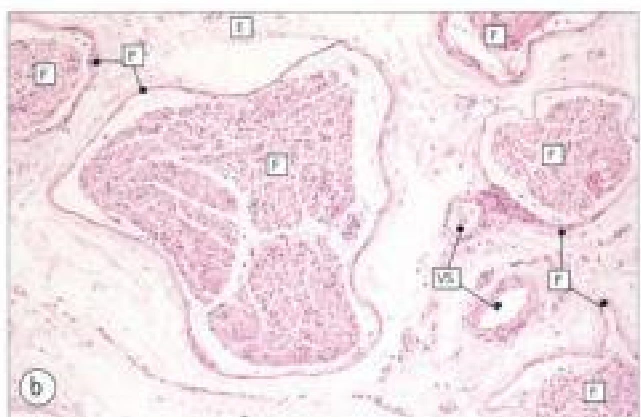


Fig. 6.20 Tissu de soutien des nerfs périphériques.
(a) Disposition du tissu de soutien dans un nerf périphérique. Les fibres nerveuses et les cellules de Schwann qui les accompagnent sont engainées dans l'endonèvre. Les axones sont réunis en faisceaux par le périnèvre. L'épinèvre rassemble les faisceaux en un tronc nerveux.
(b) Faisceaux nerveux (F) entourés par le périnèvre (P) et groupés en un tronc nerveux par l'épinèvre (E). Noter les vaisseaux sanguins (VS).

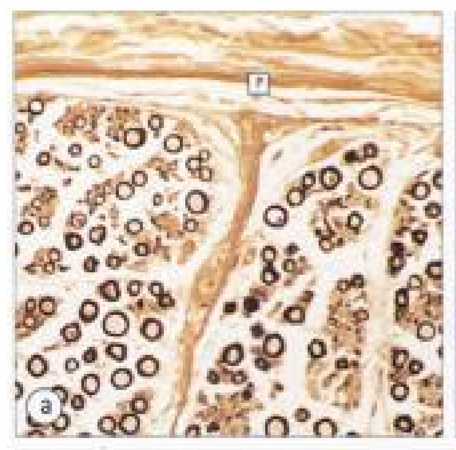
Les ganglions sont les relais du système nerveux périphérique.

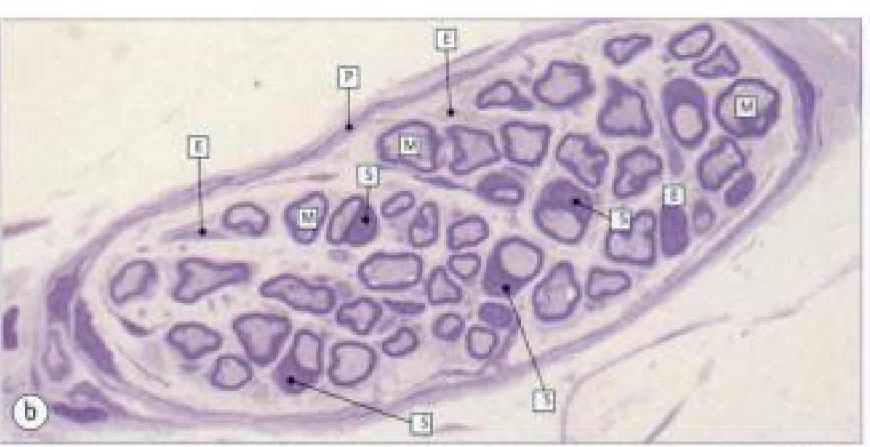
Un ganglion est composé :

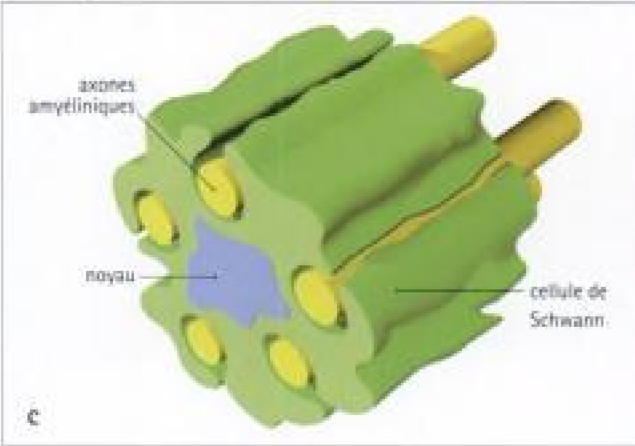
- de péricaryons de neurones ;
- de cellules de soutien (cellules satellites et cellules de Schwann) ;
- de fibres nerveuses ;
- de tissu de soutien lâche (Fig. 6.22).

Les péricaryons des neurones sont volumineux, avec un cytoplasme abondant, contenant des corps de Nissl et de gros noyaux et nucléoles.

Les cellules satellites sont des cellules de soutien ressemblant aux cellules de Schwann et qui entourent les péricaryons des neurones.







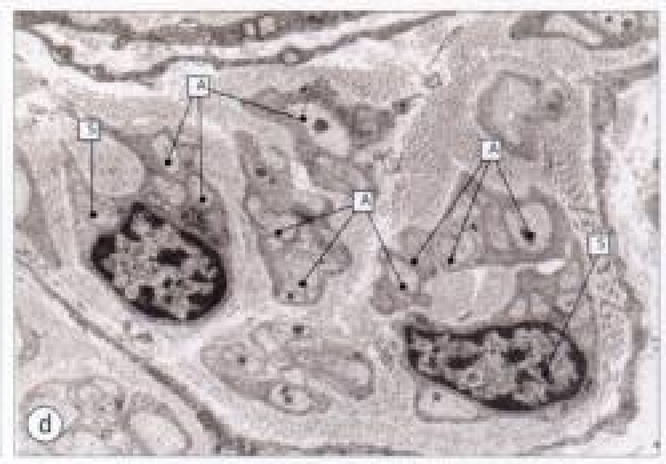


Fig. 6.21 Nerf périphérique.
ⓐ Bord d'un faisceau d'axones d'un nerf périphérique coloré par l'osmium, colorant en noir la myéline. Le périnèvre (P) entoure le faisceau. Les axones myélinisés apparaissent sous forme de plages circulaires, la zone centrale non colorée étant occupée par l'axone. Les fibres amyéliniques ne sont pas visibles.
ⓑ Petit faisceau nerveux, inclus dans une résine et coloré au bleu de toluidine. A un plus fort grossissement, on peut voir les axones myélinisés (M) avec les noyaux des cellules de Schwann (S) et le tissu de soutien de l'endonèvre(E). Le périnèvre (P) est visible sous forme de deux ou trois couches minces de cellules et de collagène.
ⓒ Les fibres amyéliniques sont enfouies dans le cytoplasme des cellules de Schwann qui les soutient.
ⓓ Axones amyéliniques (A) d'un nerf périphérique au microscope électronique, inclus dans le cytoplasme d'une cellule de Schwann (S).

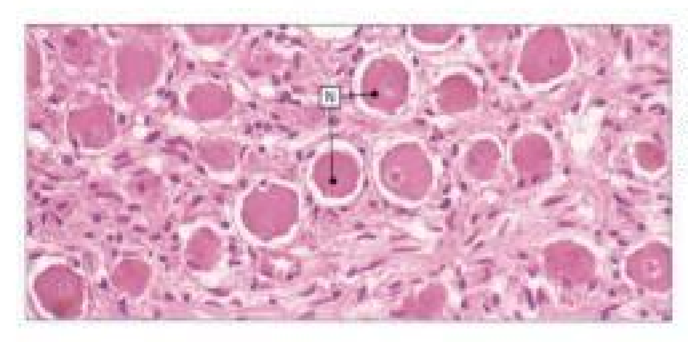


Fig. 6.22 Ganglion.
Ganglion sensitif périphérique contenant des neurones (N), avec des noyaux volumineux et de gros nucléoles, entourés de petites cellules satellites de soutien intensément colorées. Les fibres nerveuses afférentes et efférentes du ganglion sont soutenues par des cellules de Schwann et un stroma fibrocollagène lâche.



REGÉNÉRATION DANS LE SYSTÈME NERVEUX PÉRIPHÉRIQUE

Les fibres nerveuses peuvent se régénérer après une lésion, à condition que le péricaryon demeure vivant.

Après section d'un neurone innervant une fibre musculaire par exemple, les axones et la myéline dégénèrent en aval du point de section et sont éliminés par les lysosomes des cellules de Schwann et des macrophages qui migrent dans le nerf. Le péricaryon accumule de grandes quantités de neurofilaments, et les corps de Nissl et le noyau se déplacent à la périphérie. Le péricaryon apparaît alors pâle et hypertrophié, avec un noyau excentré (chromatolyse).

Les cellules de Schwann prolifèrent et constituent des colonnes longitudinales de cellules dans la partie distale du nerf endommagé. Dans la partie proximale, les axones repoussent par bourgeonnement et progressent dans les cordons de cellules de Schwann à la vitesse de 2 à 5 mm par jour. Une fibre atteint éventuellement le muscle, se remyélinise et rétablit l'innervation (Fig. 6.23). Le péricaryon retrouve ensuite son aspect normal.

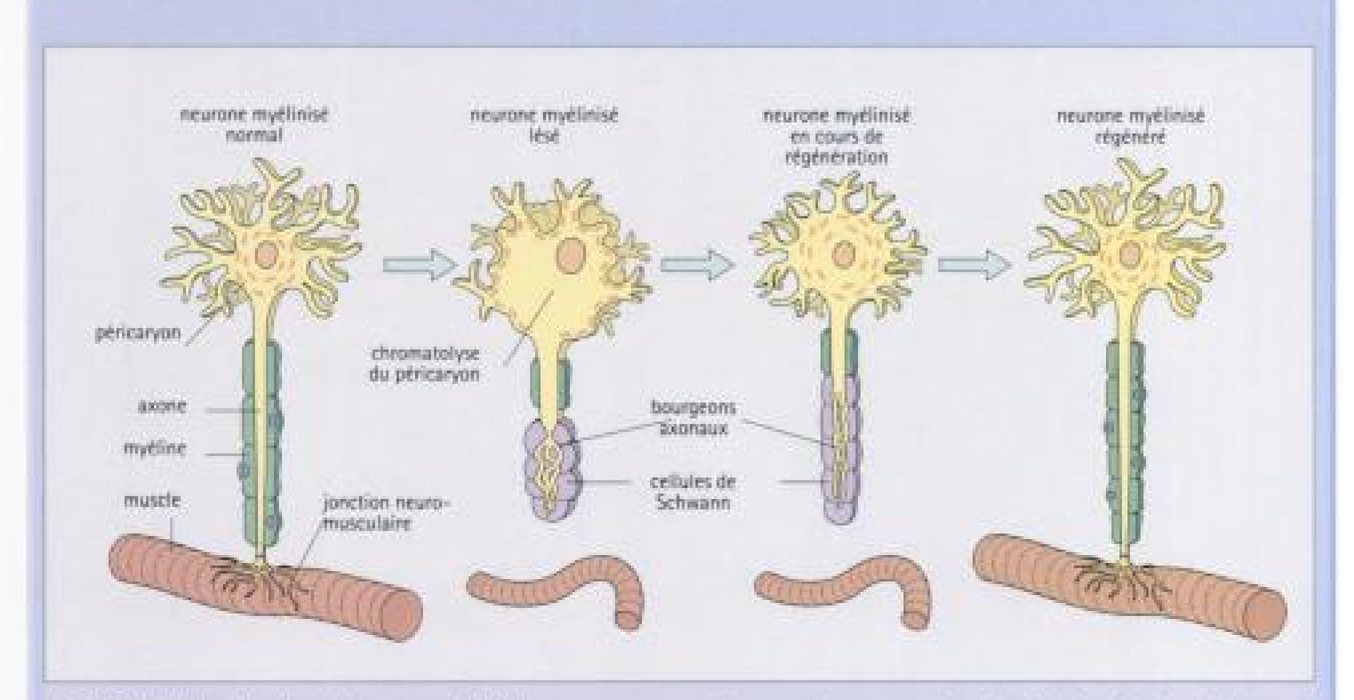


Fig. 6.23 Régénération dans le système nerveux périphérique.
A la suite d'une lésion du neurone innervant, dans cet exemple, une cellule musculaire, l'axone et la myéline distaux sont phagocytés par des cellules de Schwann qui prolifèrent.

La cellule musculaire, privée d'innervation, s'atrophie, tandis que le péricaryon du neurone subit une chromatolyse avec gonflement du cytoplasme, migration du noyau à la périphérie et perte des corps de Nissl.

Les axones bourgeonnent alors à partir de l'extrémité proximale du nerf et croissent dans la colonne de cellules de Schwann, restaurant par la suite l'innervation du muscle.

Les cellules de Schwann remyélinisent l'axone, mais les segments myélinisés sont beaucoup plus courts qu'avant la lésion.



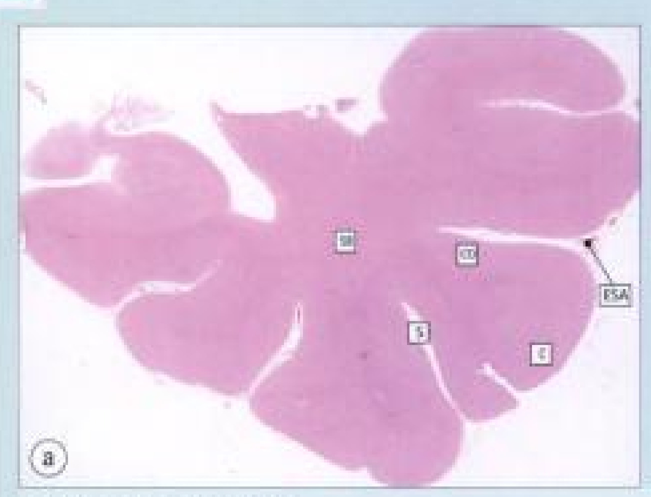




Fig.6.24 Hémisphères cérébraux.
ⓐ Coupe du lobe temporal du cerveau à faible grossissement. L'hémisphère cérébral est plissé pour former une série de circonvolutions (C), séparées par des sillons (S).

L'arachnoïde qui recouvre le cerveau est à peine visible à ce grossissement, par-dessus l'espace sous-arachnoïdien (ESA). La substance blanche (SB) contient les axones des cellules nerveuses qui arrivent et partent du cortex (Co). Le cortex se compose de cellules nerveuses et ne contient pas de myéline.

Sur les coupes colorées à l'H.E. , la substance blanche apparaît plus colorée (rose) que le cortex.

ⓑ Même coupe que a, colorée pour la myéline. Une telle coloration délimite la substance blanche (SB), mais ne colore pas le cortex (substance grise).

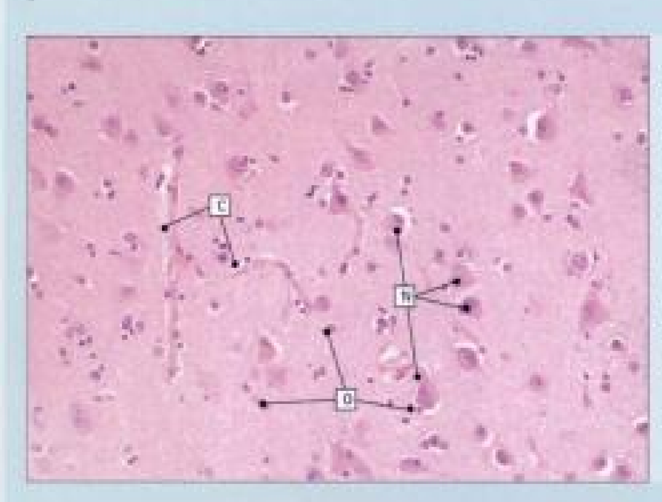


Fig. 6.25 Cortex cérébral.
Coupe du cortex cérébral à fort grossissement. Les neurones (N) ont des tailles et des formes différentes selon leur fonction, spécifique pour les différentes couches du cortex. Dans la plus grande partie du cortex cérébral, on observe six couches distinctes de neurones de différents types. Les capillaires sanguins (C) sont très nombreux.

Les petits noyaux denses appartiennent à un mélange de cellules de la névroglie, parmi lesquelles les oligodendrocytes (O) prédominent. Les oligodendrocytes corticaux ne synthétisent pas de myéline mais servent de cellules de soutien pour les axones et les neurones. On appelle cellules satellites les oligodendrocytes adjacents aux neurones.

Le fond coloré en rose est un entremêlement de prolongements de neurones et des cellules de la névroglie appelé neuropile.



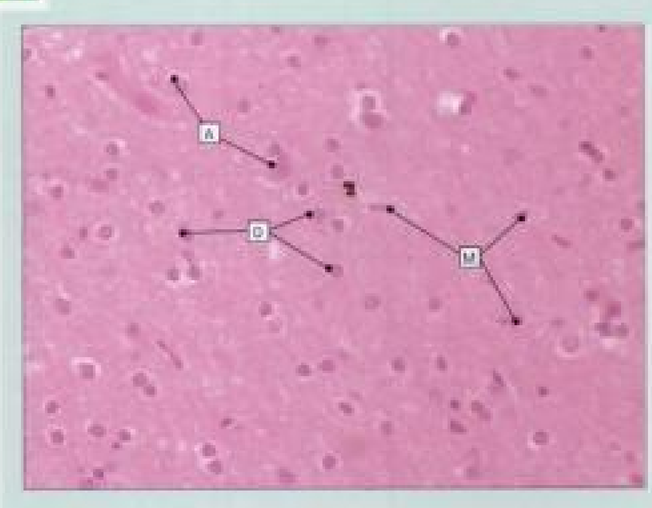
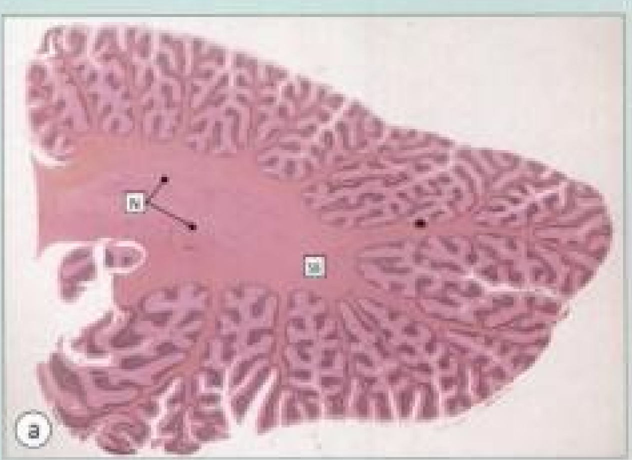


Fig. 6.26 Substance blanche.
Substance blanche à fort grossissement. Il n'est généralement pas possible d'y voir les fibres nerveuses individuelles ou les prolongements cellulaires qui se confondent dans le fond rose du neuropile.

Les noyaux des cellules de la névroglie sont apparents mais, ici encore, les détails du cytoplasme se confondent avec le neuropile. On peut distinguer divers types de cellules de la névroglie grâce aux caractères de leurs noyaux.

Les oligodendrocytes (D), à noyaux arrondis, souvent entourés d'un halo périnucléaire mal défini sont les plus nombreux.
Les astrocytes (A), plus rares, ont des noyaux polygonaux plus volumineux, contenant habituellement un nucléole central. Les noyaux des microgliocytes (M) sont souvent en forme de bâtonnet ou de virgule et sont les plus colorés.



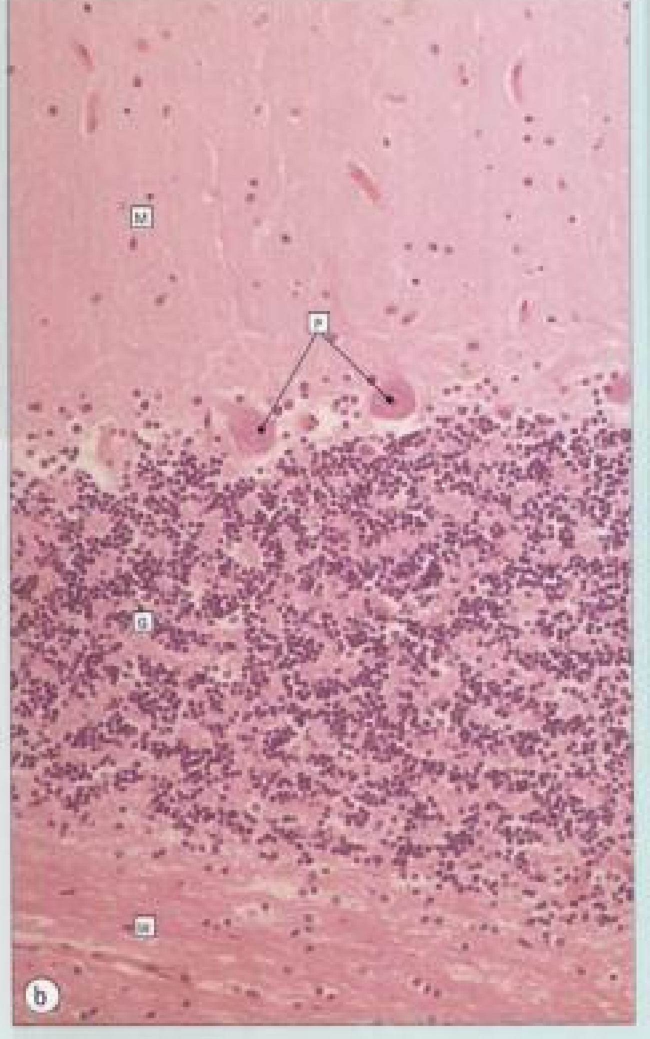


Fig. 6.27 Cervelet.
ⓐ Coupe du cervelet qui constitue une partie séparée du cerveau caractérisée par un plissement complexe du cortex cérébelleux, produisant une image de lamelles. Ces lamelles contiennent les noyaux des cellules nerveuses, apparaissant comme un ruban violet à ce faible grossissement. Le centre du cervelet est constitué de substance blanche (SB) dans laquelle on voit un amas sinueux de cellules nerveuses appelé noyau du cervelet.
ⓑ Cervelet à plus fort grossissement, montrant que la partie externe du cortex cérébelleux est composée de prolongements de neurones avec de rares cellules de la névroglie (couche moléculaire, M), tandis que la majeure partie du ruban coloré en violet est formée de nombreux petits neurones à noyau dense arrondi (couche granulaire, G). Sous la couche granulaire se trouve la substance blanche (SB) qui contient des fibres myélinisées. A la jonction de la couche moléculaire et de la couche granulaire se situe une série de grandes cellules nerveuses (cellules de Purkinje, P) qui sont caractérisées par une vaste arborisation de dendrites dans la couche moléculaire, mais ne sont visibles qu'avec des colorations spéciales.



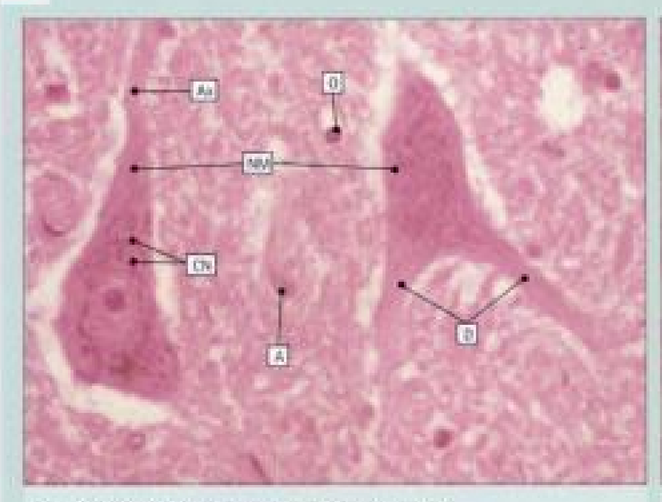


Fig. 6.28 Neurones moteurs de la moelle épinière.
Neurones moteurs de la moelle épinière (NM), situés dans la corne antérieure, et qui envoient des axones pour innerver les muscles volontaires. Ces neurones sont volumineux parce qu'ils entretiennent un axone pouvant atteindre jusqu'à 1 mètre de longueur. Le noyau est gros, avec un nucléole très apparent, et le cytoplasme est rempli de corps de Nissl colorés en violet (CN).

Les neurones moteurs ont des connexions multiples avec les axones d'autres neurones, grâce à de gros dendrites (D). L'axone (Ax) d'un neurone moteur sort par les racines rachidiennes et constitue ensuite une partie d'un nerf périphérique.

Le fond de cette microphotographie est constitué de neuropile de prolongements de neurones et de cellules névrogliques. On peut en voir les détails sur cette préparation. Les noyaux des oligodendrocytes (O) et des astrocytes (A) sont visibles.

Fig. 6.29 Neurones contenant de la mélanine.
Neurones renfermant du pigment mélanique brun (M). Ces cellules font partie du locus niger, ainsi appelé à cause de sa coloration noire liée à la mélanine. Ces cellules contiennent de la dopamine, neurotransmetteur responsable de la coordination et de la fluidité des mouvements.

La destruction de ces neurones provoque la maladie de Parkinson, caractérisée par une rigidité musculaire, des mouvements lents et des tremblements.



Fig. 6.30 Canal épendymaire de la moelle épinière.
Canal épendymaire de la moelle épinière bordé par des cellules épendymaires (E) et contenant du liquide céphalo-rachidien (LCR).

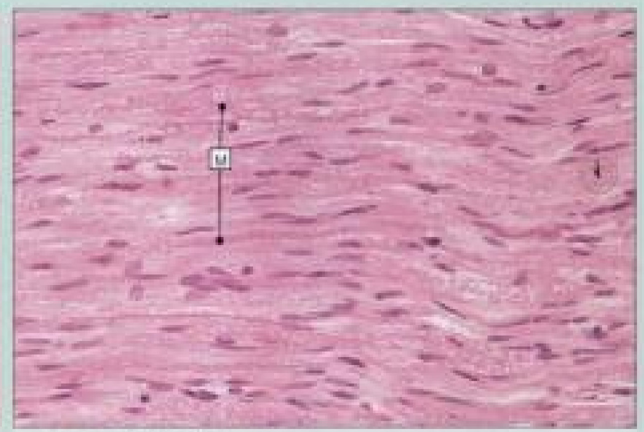


Fig. 6.31 Nerf périphérique.
Sur cette coupe longitudinale d'un nerf périphérique, la myéline (M) est à peine visible sous forme de longs profils effilés, avec une texture granulaire ou spumeuse. Les noyaux des cellules de Schwann qui synthétisent la myéline, ici les plus visibles, sont caractérisés par leur longueur et leur forme effilée.



1. DANS UN NEURONE
   (a) les dendrites transmettent les signaux depuis le péricaryon
   (b) on trouve quelques lysosomes
   (c) le réticulum endoplasmique lisse constitue les corps de Nissl
   (d) le transport antérograde lent le long de l'axone met en jeu les microtubules
   (e) le bouton synaptique est situé à l'extrémité de l'axone

2. DANS UNE SYNAPSE
   (a) les vésicules synaptiques proviennent uniquement du transport axonal
   (b) la libération du neurotransmetteur met en jeu des canaux calciques potentiel-dépendants dans la terminaison nerveuse
   (c) la libération du neurotransmetteur implique sa diffusion à travers la membrane pré-synaptique
   (d) la membrane post-synaptique fusionne avec la membrane pré-synaptique grâce à des protéines d'adhésion cellulaire
   (e) la membrane des vésicules synaptiques est intégrée provisoirement dans la membrane pré-synaptique

3. LA MYÉLINE
   (a) engaine les axones myélinisés sur toute leur longueur
   (b) est produite par les cellules de Schwann, dans le SNC
   (c) peut se régénérer après une lésion, dans le SNP
   (d) diminue la vitesse de conduction dans les axones de gros calibre
   (e) a une composition biochimique différente dans le SNC et dans le SNP

4. DANS LE SYSTÈME NERVEUX PÉRIPHÉRIQUE
   (a) le périnèvre entoure un groupe de faisceaux nerveux
   (b) l'épinèvre est composé de cellules épithéliales aplaties
   (c) les axones sont tous myélinisés
   (d) les noeuds de Ranvier sont des régions dénudées de l'axone, entre deux segments myélinisés
   (e) les ganglions contiennent des péricaryons, des axones, des cellules de Schwann et des cellules satellites

7. Cellules sanguines

Le sang est un ensemble d'éléments cellulaires, de liquide, de protéines et de métabolites.

Le sang est formé de quatre éléments principaux :

- **les globules rouges** (érythrocytes ou hématies) transportent l'oxygène des poumons vers les tissus ;
- **les globules blancs** (leucocytes) jouent un rôle de défense, détruisant les organismes infectieux, comme les bactéries et les virus, et permettant l'élimination des tissus morts ou lésés ;
- **les plaquettes** (thrombocytes) constituent la première ligne de défense contre les hémorragies, adhérant aux brèches des vaisseaux sanguins et participant au système de coagulation sanguine ;
- **le plasma** est une solution protéinique dans laquelle circulent les cellules sanguines et qui transporte à l'intérieur du corps humain des nutriments, des métabolites, des anticorps, des hormones, les protéines de la coagulation et d'autres molécules.

Après la naissance, dans des circonstances normales, les cellules sanguines sont formées dans un tissu occupant la partie centrale des os, appelé **moelle osseuse**. La plupart des protéines plasmatiques sont synthétisées par le foie.

MÉTHODES D'ÉTUDE DU SANG

Le sang est facilement accessible par prélèvement à l'aide d'une aiguille et d'une seringue. Le nom des deux principaux types de cellules sanguines dérive de ce que l'on observe lorsque du sang recueilli sur anticoagulant est laissé dans un tube en position verticale. Plusieurs couches apparaissent : à la partie supérieure, une épaisse couche claire de plasma ; en dessous, une très fine couche blanchâtre (globules blancs), surmontant une épaisse couche de couleur rouge (globules rouges).

La façon habituelle d'observer le sang est d'étaler en couche mince une goutte de sang sur une lame de verre (frottis). Le nom des différents types de globules blancs dérive des colorations utilisées pour examiner les frottis sanguins. La principale méthode utilisée (coloration de Romanovsky) consiste à employer plusieurs colorants ayant une affinité pour les différents types de cellules sanguines (Fig. 7.1).

Au microscope, on peut compter les proportions des différents types cellulaires du sang et, depuis que l'on sait qu'elles reflètent des processus pathologiques, la numération formule sanguine est considérée comme un examen paraclinique important. Actuellement, en biologie de routine, le comptage des cellules se fait électroniquement sur des préparations de cellules en suspension. Le frottis sanguin est ensuite examiné au microscope, à la recherche d'anomalies morphologiques des cellules.

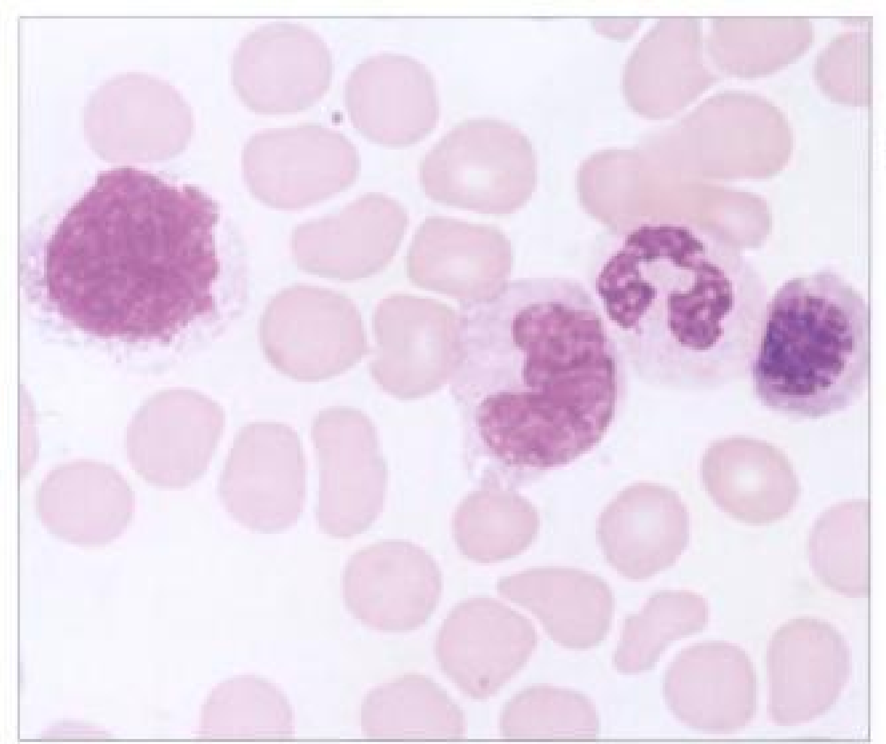


Fig. 7.1 Frottis sanguin.
Un frottis sanguin est réalisé par étalement de sang périphérique, recueilli sur anticoagulant, sur une lame, puis coloration par plusieurs colorants. Quatre globules blancs (nucléés) de différents types sont observés sur un fond de nombreux globules rouges anucléés, plus petits.

GLOBULES ROUGES

Les globules rouges sont très déformables et sont spécialisés dans le transport de l'oxygène.

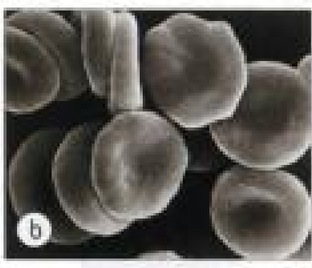
Les globules rouges sont responsables du transport de l'oxygène. Sur un frottis de sang périphérique (Fig. 7.2 a,b), ils apparaissent comme des cellules arrondies rose clair. Leur diamètre est de 6,5 à 8,5 microns. Ils ont une forme biconcave leur donnant un aspect pâle au centre et plus foncé en périphérie.

La forme biconcave donne un rapport surface/volume maximal qui permet d'optimiser les échanges d'oxygène. La couleur rose (acidophilie) est liée à la présence d'hémoglobine transportant l'oxygène qui retient l'éosine acide utilisée dans la coloration. Les globules rouges sont dépourvus de noyau car ils l'ont perdu lors de leur formation (page 114). Sur les coupes en paraffine, les globules rouges apparaissent plus petits et en général on ne distingue pas leur forme biconcave.

Au microscope électronique, les globules rouges ont une membrane plasmique entourant un cytoplasme dense aux électrons. On ne distingue pas d'organites intra-cellulaires, détruits au cours de la différenciation. En dépit de l'absence d'organites, les globules rouges sont métaboliquement actifs et tirent leur énergie d'un métabolisme anaérobie du glucose et de la production d'ATP par le shunt des hexoses monophosphate.

Sur le plan fonctionnel, les globules rouges sont très déformables et sont capables de circuler dans des vaisseaux de 3 à 4 microns de diamètre. La membrane cellulaire est stabilisée par un cytosquelette constitué d'actine et de spectrine, en grande partie responsable du maintien de la forme biconcave (Fig. 7.2 c).





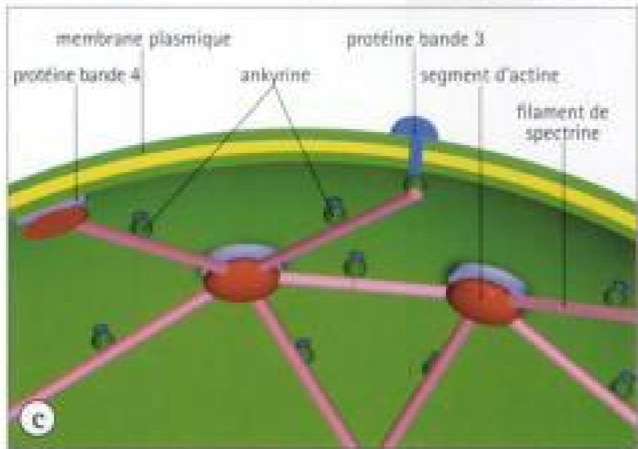


Fig. 7.2 Globule rouge adulte.

ⓐ Aspect typique d'un globule rouge adulte sur un frottis de sang coloré. C'est un disque biconcave de 1,8 micron d'épaisseur et de 6,5 à 8,5 microns de diamètre, la taille diminuant légèrement avec l'âge. Le principal constituant cytoplasmique est une protéine complexe, l'hémoglobine, responsable des propriétés acidophiles caractéristiques. En raison de sa forme biconcave qui facilite les échanges d'oxygène, le centre de la cellule paraît plus pâle.

ⓑ Structure biconcave typique d'un globule rouge en microscopie électronique à balayage.

ⓒ Cytosquelette du globule rouge qui maintient sa forme caractéristique. Un squelette filamenteux de spectrine est ancré sur la membrane plasmique par trois protéines principales (la protéine bande 3, l'ankyrine et la protéine bande 4), à l'aide de courts segments d'actine, de 15 monomères de longueur environ, liant la spectrine à la protéine bande 4. D'autres protéines sont aussi impliquées mais elles ont été omises pour des raisons de clarté.

Les globules rouges ont une durée de vie limitée et sont en grande partie détruits dans la rate.

Les globules rouges ont une durée de vie de 100 à 120 jours dans la circulation. Les cellules matures sont incapables de synthétiser de nouvelles enzymes pour remplacer celles utilisées dans les processus métaboliques. La diminution de l'efficacité de la pompe ionique est vraisemblablement le facteur principal de vieillissement des globules rouges, les cellules devenant progressivement moins déformables, jusqu'à ce qu'elles ne puissent plus se déplacer dans la microcirculation splénique où elles sont détruites par phagocytose. La rate, le foie et la moelle osseuse sont tous capables de détruire les globules rouges âgés ou défectueux, mais leur rôle respectif est incertain ; toutefois, la rate semble être le site de destruction le plus actif.



SPHÉROCYTOSE HÉRÉDITAIRE

La sphérocytose héréditaire, ou maladie de Minkowski-Chauffard, est liée à une anomalie du cytosquelette interne des globules rouges. Normalement, la face interne de la membrane plasmique est soutenue par un cytosquelette protéique, au moyen d'interactions entre l'ankyrine et la spectrine (voir Fig. 7.2c). Dans la sphérocytose héréditaire, il n'y a pas de fixation de la spectrine par l'ankyrine. La membrane du globule rouge n'étant plus soutenue devient alors aisément déformable. Dans la sphérocytose héréditaire, les globules rouges n'ont plus leur forme normale de disque biconcave ; ils sont arrondis et convexes (Fig. 7.3). Ils sont anormalement fragiles et ne résistent pas aux variations de la pression osmotique. Cette anomalie entraîne une destruction rapide des globules rouges appelée hémolyse.



Fig. 7.3 Sphérocytose héréditaire. Globules rouges anormaux, arrondis et convexes, de la sphérocytose héréditaire. Comparer avec la figure 7.2a.



ANÉMIE

L'anomalie sanguine la plus courante est l'anémie dans laquelle la diminution de la quantité d'hémoglobine entraîne faiblesse, pâleur et parfois dyspnée. L'anémie peut résulter d'une insuffisance de la formation des globules rouges ou de leur destruction excessive.

Le plus souvent, elle est liée à une carence en fer, essentiel pour la synthèse de l'hémoglobine. Les globules rouges mis en circulation contiennent beaucoup moins d'hémoglobine que la normale et sont de ce fait peu colorés (hypochromie) et petits (microcytose) (Fig. 7.4).

La destruction excessive de globules rouges se produit en général lorsqu'ils ont une structure anormale et sont, par conséquent, plus susceptibles d'être lésés dans la circulation. De telles cellules sont prématurément et en trop grand nombre retirées de la circulation par la rate, ce qui provoque une anémie (anémie hémolytique). Cela peut être lié à une anomalie génétique de la structure du globule rouge, comme dans la sphérocytose héréditaire (voir Fig. 7.3). Des mutations ponctuelles du gène de l'hémoglobine peuvent être à l'origine de globules rouges anormaux. L'anémie de la drépanocytose est due à une mutation provoquant la précipitation de l'hémoglobine dans les globules rouges de sujets soumis à une hypoxie, les globules rouges prenant une forme de faux. Ces hématies falciformes se déchirent ou se bloquent dans les vaisseaux sanguins.

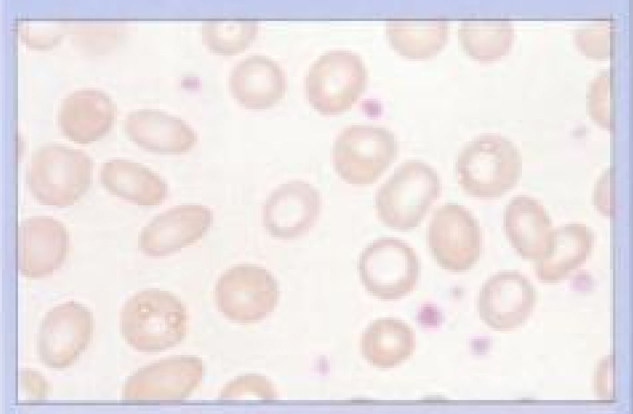


Fig. 7.4 Anémie hypochrome, microcytaire.
Frottis sanguin montrant les globules rouges hypochromes, microcytaires, au cours d'une anémie par carence en fer. Comparer avec la figure 7.2a.



LES GLOBULES ROUGES :

- ont une forme biconcave pour augmenter le rapport surface/volume
- jouent un rôle capital dans le transport de l'oxygène
- sont constitués d'hémoglobine
- ne contiennent pas d'organites intra-cellulaires
- ont une membrane plasmique soutenue par un cytosquelette d'actine et de spectrine qui maintient leur forme.

GLOBULES BLANCS

Il existe cinq types principaux de globules blancs.

Les globules blancs sont véhiculés par le sang, depuis la moelle osseuse jusque dans les lieux principaux de leur activité dans les tissus. Leur nombre total dans le sang périphérique est normalement de 4 à 11×10^9/l.

Il existe cinq variétés principales de globules blancs. On distingue dans la circulation :

- les polynucléaires neutrophiles, 40 à 75 % ;
- les polynucléaires éosinophiles, 5 % ;
- les polynucléaires basophiles, 0,5 % ;
- les lymphocytes, 20 à 50 % ;
- les monocytes, 1 à 5 %.

Selon les besoins des tissus périphériques, le nombre et la proportion d'un type donné peuvent s'accroître fortement. Neutrophiles, éosinophiles et basophiles sont aussi appelés **granulocytes**, parce que leur cytoplasme contient de nombreuses granulations, cellules myéloïdes à cause de leur origine dans la moelle osseuse, et polynucléaires, en terminologie courante, en raison de l'aspect polylobé de leur noyau.

On classe les lymphocytes et les monocytes dans les globules blancs parce qu'ils sont des constituants du sang et naissent dans la moelle osseuse. On les trouve surtout dans des tissus tels que les ganglions lymphatiques et la rate. Dans les tissus, les monocytes se transforment en macrophages et les polynucléaires basophiles deviennent des mastocytes.



La migration des globules blancs des vaisseaux vers les tissus est initialisée par des molécules d'adhésion.

Normalement, les globules blancs circulent dans le sang à l'état inactif. Pour quitter un capillaire et pénétrer dans un tissu, ils doivent d'abord adhérer à l'endothélium vasculaire avant de traverser la paroi du vaisseau. Cette adhésion met en jeu des molécules complémentaires situées à la surface des globules blancs et des cellules endothéliales. Dans des conditions normales, ces molécules sont faiblement exprimées et laissent les cellules circuler. Dans certaines maladies, des cytokines provoquent l'activation des globules blancs et de l'endothélium ; les molécules d'adhésion s'expriment alors de façon importante et les globules blancs adhèrent fermement à l'endothélium. Ensuite, des signaux cellulaires rendent les globules blancs mobiles et capables de migrer à l'intérieur des tissus.

Les polynucléaires neutrophiles sont le type le plus commun de leucocytes.

Les neutrophiles (Fig. 7.5) sont les plus nombreux des leucocytes circulants. Ils circulent à l'état quiescent mais, dans des conditions d'activation appropriées, ils peuvent quitter le sang et gagner les tissus où ils deviennent des cellules phagocytaires très mobiles. Leur fonction principale est l'ingestion et la destruction des micro-organismes qui envahissent les tissus. Ils jouent un rôle primordial dans les premiers stades de la réponse inflammatoire aiguë et sont les constituants majeurs du pus.

Le noyau du neutrophile est polylobé.

Le noyau caractéristique du polynucléaire neutrophile se compose de deux à cinq lobes distincts, réunis les uns aux autres par de fins filaments de substance nucléaire, la lobulation augmentant avec la maturation de la cellule. La chromatine est très condensée, ce qui reflète une faible activité de synthèse protéique. Chez la femme, environ 3 % des noyaux possèdent un petit appendice nucléaire condensé (chromosome en baguette de tambour) qui représente le chromosome X quiescent (équivalent du corpuscule de Barr).

Le neutrophile contient trois types de granulations.

Le cytoplasme du polynucléaire neutrophile contient trois types de vésicules (primaires, secondaires et tertiaires) limitées par une membrane (granulations) (Fig. 7.6).

Les **granulations primaires** sont analogues aux lysosomes des autres cellules (voir page 21). Ce sont les premières granulations à apparaître au cours de la formation du polynucléaire neutrophile mais, avec la maturation, leur nombre décroît par rapport aux granulations secondaires (voir ci-dessous), ce qui les rend difficiles à voir en microscopie optique.

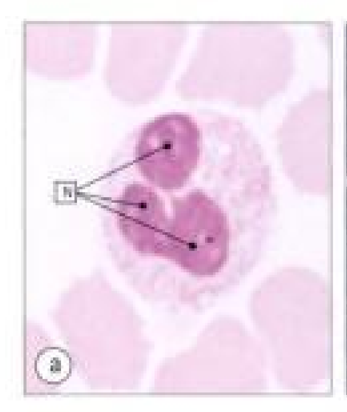




Fig. 7.5 Polynucléaire neutrophile.
ⓐ Un polynucléaire neutrophile adulte a un diamètre de 12 à 14 microns et un noyau polylobé caractéristique (N), avec un cytoplasme pâle dans lequel on ne voit qu'une petite partie des nombreuses granulations qu'il contient, avec les colorations de routine.
ⓑ Polynucléaire neutrophile sanguin en microscopie électronique montrant son noyau polylobé caractéristique (N), des prolongements cytoplasmiques (PC) et un mélange de granulations de divers types dans son cytoplasme. A ce grossissement, les différents types de granulations ne peuvent être identifiés.

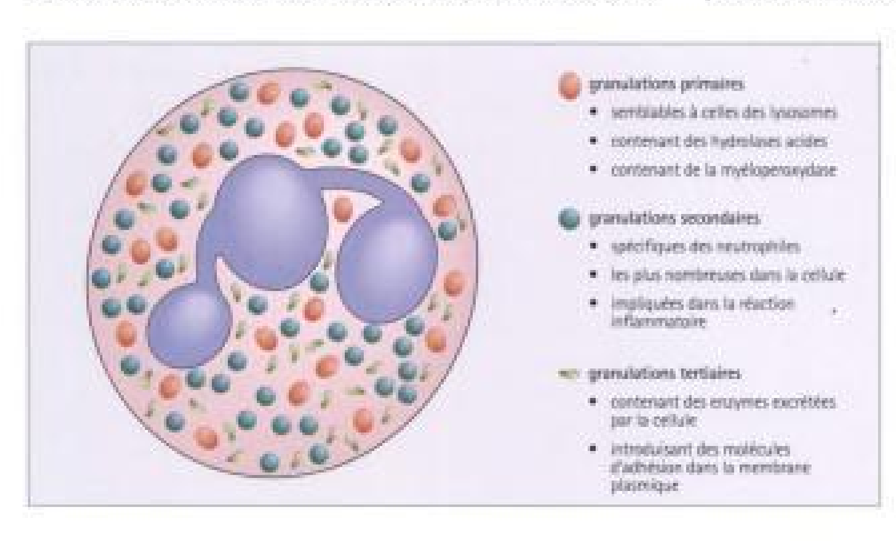
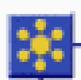


Fig. 7.6 Granulations neutrophiles.
Le polynucléaire neutrophile contient trois types de granulations.

Au microscope électronique, ces granulations sont volumineuses et denses aux électrons. Comme les lysosomes, les granulations primaires renferment des hydrolases acides, mais aussi des substances antibactériennes et digestives, surtout la myéloperoxydase que l'on peut mettre en évidence par coloration à la peroxydase. La myéloperoxydase est par conséquent un marqueur utile, non seulement pour mettre en évidence ces granulations, mais aussi pour établir la lignée cellulaire dans le diagnostic de l'origine des leucémies (voir page 107).

Les **granulations secondaires** sont spécifiques des polynucléaires neutrophiles et deux fois plus nombreuses que les granulations primaires. Avec un diamètre de 0,2 à 0,8 micron (plus petites que les granulations primaires), elles sont difficilement visibles au microscope optique. Des études ultrastructurales ont montré que les granulations secondaires ont une taille, une forme et une densité variables, et qu'elles contiennent des substances impliquées dans la mobilisation des médiateurs de l'inflammation et dans l'activation du complément. Ces substances sont sécrétées dans l'environnement extra-cellulaire.

Les **granulations tertiaires** n'ont été décrites que récemment et contiennent des enzymes (par exemple l'enzyme gélatinolytique) sécrétées dans l'environnement extra-cellulaire. Elles introduisent aussi certaines glycoprotéines dans la membrane plasmique, ce qui peut provoquer l'adhérence cellulaire et intervenir dans le processus de phagocytose.



Les neutrophiles sont adaptés au métabolisme anaérobie.

Le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles contient quelques organites en dehors des granulations. Il n'y a que quelques éléments disséminés de réticulum endoplasmique rugueux et des restes de l'appareil de Golgi impliqués dans l'"emballage" des granulations à un stade antérieur de la maturation. Les mitochondries sont aussi peu nombreuses, mais fournissent cependant environ 50 % des besoins énergétiques.

Les polynucléaires neutrophiles exercent souvent leur activité dans des tissus dévascularisés où l'oxygène et le glucose sont peu abondants. Ils contiennent donc beaucoup de glycogène pour leur métabolisme anaérobie qui se produit surtout par les voies de la glycolyse. Le métabolisme anaérobie s'effectue aussi grâce au shunt des hexoses monophosphate, mais plus pour former des oxydants microbiens que pour produire de l'énergie.

Après leur activation dans les tissus, la durée de vie des neutrophiles est courte. Leur cytoplasme contient aussi des antioxydants variés pour neutraliser des peroxydes potentiellement toxiques pouvant être produits durant l'activité lysosomale.

Les neutrophiles migrent vers les zones tissulaires lésées où ils jouent un rôle de défense.

La phagocytose (Fig. 7.7) est le processus par lequel une cellule ingère des particules extra-cellulaires en vue de les détruire. Les polynucléaires neutrophiles jouent un rôle dans la phagocytose des bactéries et des cellules mortes.

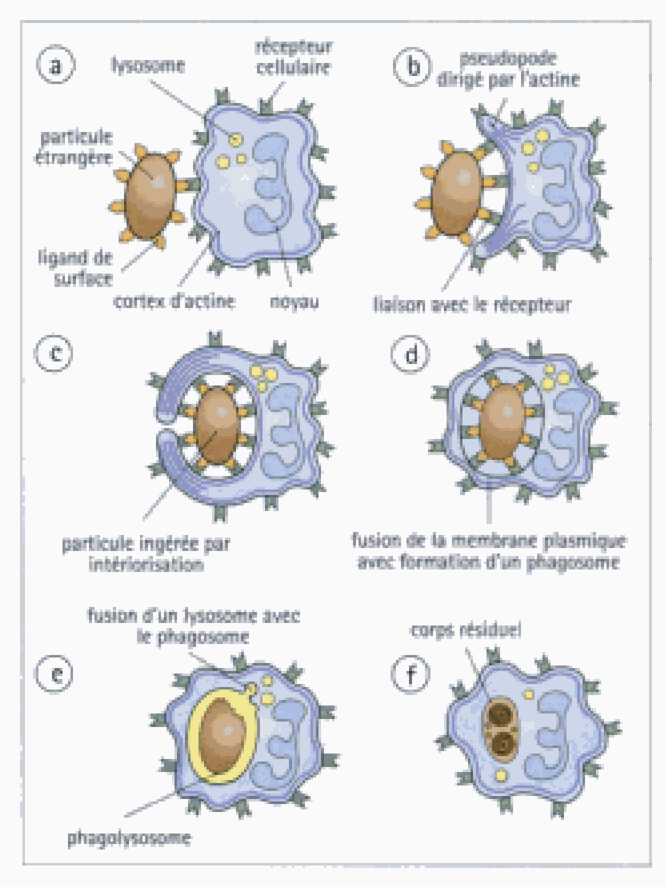


Fig. 7.7 Phagocytose par un polynucléaire neutrophile.

(a) Les polynucléaires neutrophiles possèdent des récepteurs dans leur membrane plasmique, principalement pour le fragment Fc des immunoglobulines, les facteurs du complément liés à des particules étrangères et les polysaccharides bactériens. Ils ne phagocytent pas les particules auxquelles ils ne s'attachent pas.

(b) Au premier stade de la phagocytose, le polynucléaire neutrophile se lie à la particule anormale par ses récepteurs spécifiques. La cellule émet des pseudopodes pour entourer la particule par assemblage et désassemblage des filaments d'actine.

(c) Les pseudopodes fusionnent pour englober complètement la particule anormale et former une vésicule d'endocytose. Des protéines particulières permettent probablement la soudure finale de la membrane plasmique.

(d) La particule intériorisée dans la vésicule d'endocytose est le phagosome.

(e) Le phagosome fusionne avec les granulations du neutrophile, principalement avec les granulations primaires qui déchargent leur contenu, exposant la particule à un mélange actif d'enzymes lysosomales. Si la particule est une bactérie, sa mort est accélérée par du peroxyde d'hydrogène et du superoxyde produits par la réduction enzymatique de l'oxygène par une oxydase membranaire.

(f) La destruction de particules étrangères s'accompagne de la formation d'un corps résiduel contenant les substances dégradées.

Pour atteindre une zone d'infection ou de lésion tissulaire, les polynucléaires neutrophiles quittent la circulation en adhérant aux cellules endothéliales par des molécules d'adhésion, exprimées en réponse à une sécrétion locale de cytokines, puis traversent l'endothélium et la membrane basale.

Une fois dans le tissu de soutien, ils réagissent à des substances chimiques (facteurs chimiotactiques ou chimiotaxines) en se déplaçant vers les zones où elles sont le plus concentrées. Les chimiotaxines comprennent des produits de dégradation du complément, des produits s'échappant des cellules mortes et des polysaccharides dérivés des bactéries présentes dans l'espace extra-cellulaire. La mobilité des polynucléaires neutrophiles est liée à l'assemblage et au désassemblage de filaments cellulaires d'actine.

Habituellement, les polynucléaires neutrophiles meurent peu après la phagocytose, processus consommant beaucoup d'énergie et épuisant leurs réserves de glycogène. Lorsqu'ils meurent, leurs enzymes lysosomales sont libérées dans l'espace extra-cellulaire et provoquent la liquéfaction des tissus adjacents. L'amas de neutrophiles morts, de tissu liquéfié et de substances anormales constitue le pus.

Les polynucléaires neutrophiles :

- sont l'un des types de globules blancs
- sont l'un des types de granulocytes
- jouent un rôle important dans la phagocytose et la destruction des bactéries
- contiennent trois types de granulations intra-cytoplasmiques
- ont un marqueur cellulaire, la myéloperoxydase
- augmentent en nombre dans le sang au cours des infections bactériennes et de l'inflammation.

Les polynucléaires éosinophiles ont un noyau bilobé et des granulations acidophiles (Fig. 7.8).

Ce sont des phagocytes ayant une affinité particulière pour les complexes antigène-anticorps, mais dont l'activité microbicide est plus faible que celle des polynucléaires neutrophiles.

Après leur production dans la moelle osseuse, ils y sont stockés plusieurs jours avant d'être libérés dans la circulation où ils demeurent 3 à 8 heures avant de migrer de façon préférentielle vers la peau, les poumons et le tube digestif. Ils peuvent passer dans les sécrétions du poumon et de l'intestin par les lymphatiques ou par migration directe.

Le nombre des polynucléaires éosinophiles circulants présente une variation diurne importante, le maximum se situant le matin et le minimum dans l'après-midi.

Leur nombre augmente beaucoup lors de nombreuses infestations parasitaires et la protection contre les parasitoses semble être l'une de leurs principales fonctions.

Le nombre des polynucléaires éosinophiles tissulaires (et parfois sanguins) est également augmenté dans certains états allergiques, par exemple au cours du rhume des foins et de l'asthme dans les muqueuses nasale et bronchique, ainsi que lors de réactions allergiques aux médicaments.

Les polynucléaires éosinophiles ne retournent pas dans la circulation après leur migration tissulaire et leur durée de vie est incertaine.

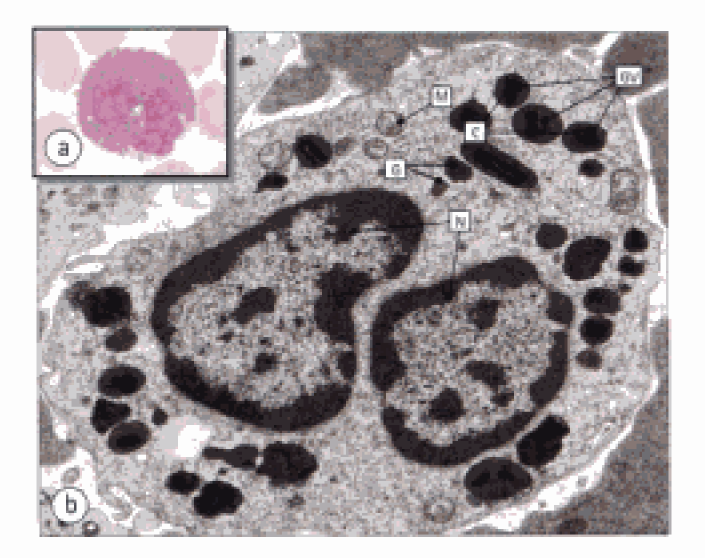
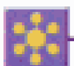


Fig. 7.8 Polynucléaire éosinophile.

ⓐ Le polynucléaire éosinophile a un diamètre de 12 à 17 microns sur les frottis sanguins. On le reconnaît facilement à ses volumineuses granulations qui se colorent en rouge vif. La plupart des polynucléaires éosinophiles ont un noyau bilobé, mais les détails nucléaires sont fréquemment masqués par les nombreuses granulations denses superposées.

ⓑ Polynucléaire éosinophile au microscope électronique montrant son noyau bilobé caractéristique (N), des mitochondries dispersées (M) et du glycogène.

Les granulations caractéristiques sont volumineuses (GV), ovoïdes (0,15 à 1,5 micron de longueur sur 0.3 à 1 micron de largeur), contenant un cristalloïde dense (C) entouré d'une matrice moins dense. Chez l'homme, le cristalloïde a un réseau cubique et est constitué d'une protéine alcaline (basique) appelée protéine basique majeure, d'autres protéines basiques, d'enzymes lysosomales hydrolytiques et de la peroxydase qui montre une affinité de substrat différente de la myéloperoxydase du neutrophile. Des granulations plus petites (G), de 0,1 à 0,5 micron de diamètre, contiennent de la phosphatase acide et de l'arylsulfatase, huit fois plus concentrée que dans les autres leucocytes et qui semble être sécrétée en l'absence de phagocytose et de dégranulation.



Phagocytose et dégranulation des polynucléaires éosinophiles

Comme les polynucléaires neutrophiles, les éosinophiles se déplacent par chimiotactisme, en réponse à des produits bactériens et à des fractions du complément. Ils sont attirés de préférence par des substances libérées par les mastocytes, en particulier l'histamine et le facteur chimiotactique éosinophile de l'anaphylaxie (CEF-A), ainsi que par les lymphocytes activés (voir chapitre 8).

Tous les éosinophiles ont des récepteurs de surface pour les IgE (absents chez les neutrophiles), qui peuvent jouer un rôle dans la destruction de parasites. Seuls quelques-uns possèdent des récepteurs pour les IgG mais ceux-ci augmentent fortement lors de l'hyperéosinophilie.

La phagocytose comporte le processus habituel d'endocytose, mais quand le volume de la particule est trop important (un parasite, par exemple), le polynucléaire éosinophile semble libérer le contenu de ses granulations dans le milieu extérieur.

Les polynucléaires éosinophiles peuvent limiter les effets destructeurs de réactions provoquant la sécrétion des granulations des mastocytes (réactions allergiques d'hypersensibilité) en :

- neutralisant l'histamine ;
- produisant un facteur (inhibiteur dérivé des éosinophiles), probablement composé de prostaglandines E1 et E2, qui semble inhiber la dégranulation des mastocytes.

Les polynucléaires éosinophiles activés inhibent les substances vasoactives comme la leucotriène 3, appelée autrefois SRS-A (slow reacting substance of anaphylaxis), produites par les polynucléaires basophiles et les mastocytes.

Les polynucléaires basophiles quittent la circulation et se transforment en mastocytes dans les tissus.

Les basophiles sont les moins nombreux des leucocytes circulants. Ils sont caractérisés par de grosses granulations basophiles intensément basophiles. Ce sont probablement les précurseurs des mastocytes avec lesquels ils ont de nombreuses similitudes structurelles et fonctionnelles (Fig. 7.9).

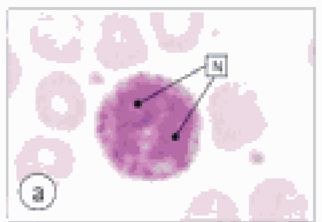
Les granulations des basophiles et des mastocytes contiennent les protéoglycanes sulfatés héparine et chondroïtine-sulfate, de l'histamine et de la leucotriène 3.

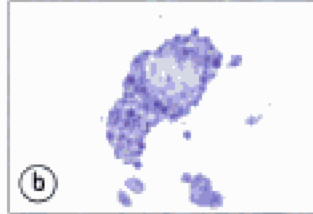
Les basophiles et les mastocytes ont des récepteurs membranaires très spécifiques pour le fragment Fc des IgE produites en réponse à des allergènes (voir chapitre 8). Une exposition aux allergènes déclenche une exocytose rapide de leurs granulations, libérant par conséquent de l'histamine et d'autres médiateurs vasoactifs. Il en résulte une réaction d'**hypersensibilité immédiate** (**anaphylactique**) responsable de la rhinite allergique (rhume des foins), de certaines formes d'asthme, d'urticaire et d'anaphylaxie.

Les mastocytes résident dans des tissus de soutien, surtout ceux qui sont situés sous les épithéliums, au pourtour des vaisseaux sanguins et dans le revêtement des cavités séreuses. Leur durée de vie est longue et ils peuvent proliférer dans les tissus. Dans les muqueuses, leur prolifération paraît dépendre d'une interaction avec les lymphocytes T.

Les monocytes font partie d'un système cellulaire appelé système monocyte-macrophage.

Dans le sang et la moelle osseuse, les monocytes sont les précurseurs des macrophages retrouvés dans les tissus et les organes lymphoïdes. Ce sont les membres d'une seule unité fonctionnelle, le système des monocytes-macrophages (système des phagocytes mononucléés). Ce système comprend les précurseurs médullaires (monoblastes et promonocytes), les monocytes circulants et les macrophages tissulaires libres et





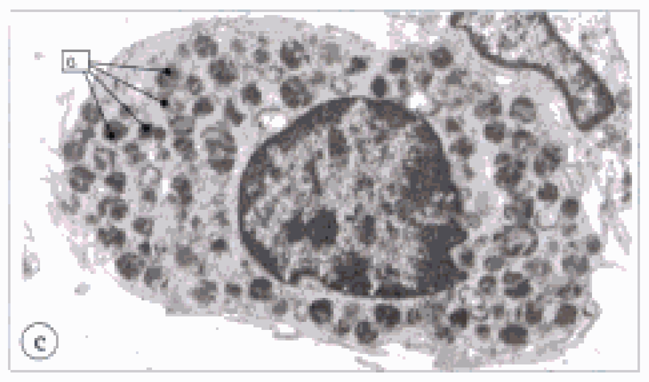


Fig. 7.9 Polynucléaire basophile et mastocyte.

ⓐ Le polynucléaire basophile a un diamètre de 14 à 16 microns. Son noyau (N) est bilobé, les deux lobes présentant une condensation de chromatine. Les granulations cytoplasmiques sont volumineuses, colorées en bleu foncé, et masquent souvent le noyau.

ⓑ Les mastocytes tissulaires sont ovoïdes ou fusiformes, avec un noyau non segmenté. Les granulations qu'ils renferment donnent une coloration violette diffuse au cytoplasme sur les coupes en paraffine colorées à l'H.E., excepté si on utilise des colorations spéciales pour mettre en évidence les granulations individuelles (comme ici). Sur les coupes semi-fines colorées à l'H.E., on peut distinguer les granulations individuelles au microscope optique.

ⓒ Au microscope électronique, les granulations des mastocytes (G) apparaissent arrondies ou ovalaires, limitées par une membrane et renfermant des particules denses avec une matrice moins dense. Il existe aussi une population de granulations plus petites, près du noyau. Le cytoplasme des mastocytes contient également des ribosomes, des mitochondries et du glycogène, tandis que la membrane plasmique montre des prolongements émoussés, irrégulièrement espacés.

fixes (histiocytes). Ce système comprend également :

- les cellules de Küpffer du foie
- les cellules qui revêtent les sinus de la rate et des ganglions lymphatiques (voir chapitre 8)
- les macrophages alvéolaires du poumon
- les macrophages libres dans les liquides synovial, pleural et péritonéal
- les cellules dendritiques présentant les antigènes (voir chapitre 8).

Les monocytes sont de grandes cellules mobiles, capables de phagocytose. Sur les frottis sanguins, ils montrent souvent un cytoplasme vacuolaire (Fig. 7.10). Au microscope électronique, le cytoplasme des monocytes montre de nombreuses granulations lysosomales de petite taille et souvent des vacuoles. Les granulations sont denses aux électrons, homogènes, limitées par une membrane. Il en existe deux types : l'un représente les lysosomes primaires qui contiennent de la phosphatase acide, de l'arylsulfatase et de la peroxydase, analogues aux granulations primaires des polynucléaires neutrophiles. On ne connaît pas le contenu de l'autre groupe de granulations. De nombreux petits pseudopodes hérissent la surface du monocyte, reflétant ses capacités phagocytaires et ses mouvements amoeboïdes.

Les monocytes répondent par chimiotactisme à la présence de substances nécrotiques, aux micro-organismes envahisseurs et à l'inflammation. Ils quittent alors le sang pour pénétrer dans les tissus où on les appelle des macrophages. Le nombre des monocytes diminue lors des traitements corticoïdes.

Les monocytes expriment fortement à leur surface des antigènes de Classe II du système majeur d'histocompatibilité. Ils sont un site important de synthèse de la cytokine IL-1 (interleukine 1) qui joue un rôle dans la médiation de la réponse dans l'inflammation aiguë.

Les lymphocytes sont à l'origine des réponses immunitaires spécifiques.

Chez les adultes et les adolescents, les lymphocytes sont, après les polynucléaires, les leucocytes les plus nombreux dans le sang, leur nombre augmentant au cours des infections virales. Chez les jeunes enfants, les lymphocytes sont les plus nombreux.

La plupart des lymphocytes circulants sont petits (Fig. 7.11) mais environ 3% sont de grandes cellules avec un diamètre de 9 à 15 microns. Leur noyau est ovoïde avec la chromatine dense typique des cellules ayant une faible activité de synthèse.

Il y a deux types principaux de lymphocytes, appelés B et T, qui ont des rôles différents mais intriqués dans le système immunitaire (voir chapitre 8).

Les petits lymphocytes matures circulant dans le sang migrent vers les tissus et les organes spécifiques du système immunitaire. Ils sont responsables de la surveillance immunitaire, analysant en permanence leur environnement pour détecter la présence éventuelle de matériel étranger.

Les lymphocytes d'abord quiescents se transforment en cellules immunologiquement actives, conditionnant les réactions immunitaires, particulièrement dans les tissus lymphoïdes spécialisés, les grands lymphocytes du sang représentant ces lymphocytes activés en route vers les tissus.

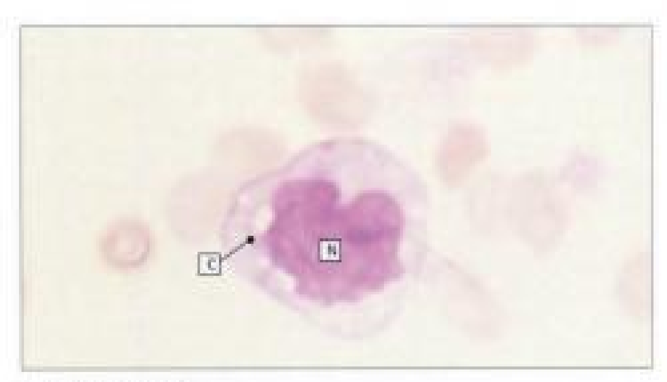


Fig. 7.10 Monocyte.
Le monocyte est une grande cellule pouvant atteindre 20 microns de diamètre, avec un cytoplasme (C) pâle et vacuolisé et un noyau irrégulier (N) portant une profonde incisure sur un côté.

Les plasmocytes dérivent des lymphocytes B et sécrètent des immunoglobulines.

Les plasmocytes sont une forme différenciée des lymphocytes B et synthétisent activement des immunoglobulines.

Les plasmocytes constituent une petite population dans la moelle osseuse normale et on les observe habituellement dans les tissus de soutien et dans les organes lymphoïdes spécialisés. Chez les individus en bonne santé, on ne les retrouve jamais dans le sang. Les plasmocytes ont une grande taille et un noyau excentré arrondi ou ovalaire, la chromatine étant rassemblée en masses compactes, disposées de façon caractéristique en rayon de roue ou en cadran d'horloge, reflétant une transcription active.

Leur cytoplasme est intensément basophile à cause de la teneur élevée en ARN ribosomal dans un réticulum endoplasmique rugueux abondant, nécessaire à la synthèse des molécules protéiques d'immunoglobulines. Un appareil de Golgi volumineux qui déplace le noyau apparaît sous forme d'un halo clair paranucléaire.

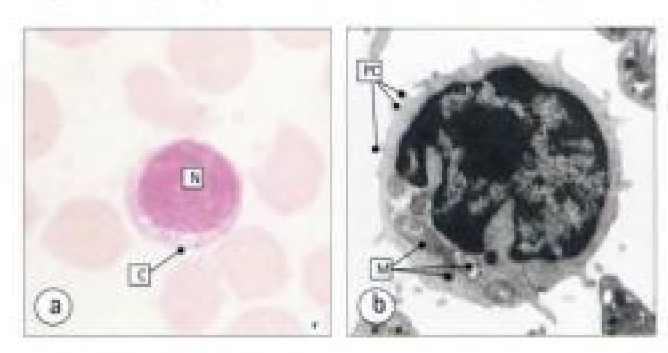


Fig. 7.11 Lymphocyte.
(a) Dans les petits lymphocytes qui ont un diamètre de 6 à 9 microns, le noyau (N) occupe environ 90% de la cellule. Le cytoplasme (C) n'est représenté que par un mince halo, légèrement basophile à cause de la présence de ribosomes libres (ARN). Il y a peu de réticulum endoplasmique rugueux.
(b) Au microscope électronique à balayage, la membrane plasmique du lymphocyte montre de petits prolongements cytoplasmiques (PC) sous forme de courtes microvillosités qui sont plus nombreuses dans les lymphocytes B. Le cytoplasme est peu abondant, ne renfermant que quelques mitochondries (M) et quelques amas de glycogène.

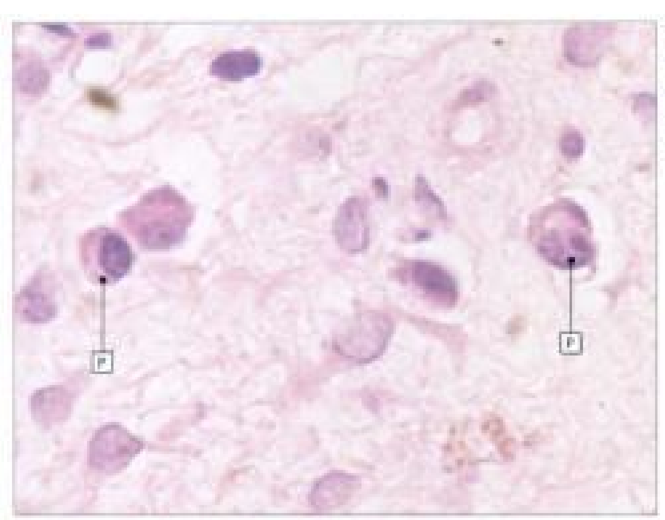


Fig. 7.12 Plasmocytes.
Les plasmocytes (P) ont un noyau arrondi avec une chromatine mouchetée disposée en masses compactes et un nucléole central, lui donnant un aspect en cadran d'horloge. Le cytoplasme est violet foncé, traduisant l'abondance d'ARNr. Noter le halo clair paranucléaire correspondant à l'emplacement de l'appareil de Golgi.



ANOMALIES DES GLOBULES BLANCS

L'accroissement du nombre de globules blancs est observé dans diverses affections et fournit des indications utiles sur la maladie sous-jacente. Par exemple, on retrouve :

- une augmentation importante et durable des polynucléaires neutrophiles dans le sang circulant au cours des infections bactériennes ;
- une augmentation des polynucléaires éosinophiles circulants dans les infestations parasitaires et dans certaines allergies.

Dans les deux cas, les globules blancs sont qualitativement normaux. Les principaux troubles mettant la vie en danger sont les leucémies, marquées par une prolifération maligne des globules blancs dans la moelle osseuse. Il y a production considérable de leucocytes et de leurs précurseurs dont un grand nombre passe dans le sang.

On classe les leucémies selon la lignée cellulaire concernée (granulocytaire, monocytaire, lymphocytaire) et selon leur degré de malignité.

Dans les **leucémies chroniques** (Fig. 7.13a), les cellules qui prolifèrent sont partiellement ou complètement différenciées, par exemple des myélocytes, des métamyélocytes, des leucocytes à noyau incurvé et des granulocytes dans les leucémies myéloïdes. L'évolution de ces maladies est lentement progressive.

Dans les **leucémies aiguës** (Fig. 7.13b), les cellules qui prolifèrent sont des cellules souches pratiquement indifférenciées, par exemple les myéloblastes dans la leucémie myéloblastique et les lymphoblastes dans la leucémie lymphoblastique. Ces maladies ont une évolution rapide.

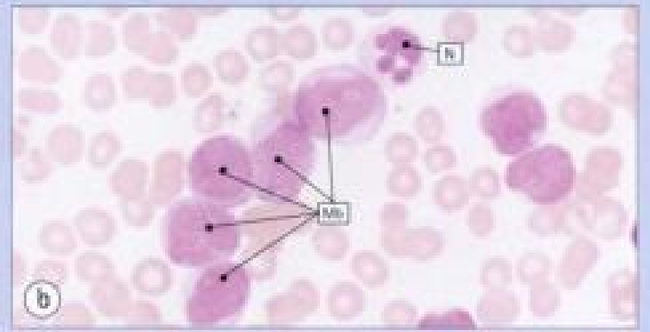


Fig. 7.13 Leucémies.
ⓐ Sur ce frottis de sang d'un malade atteint de leucémie myéloïde chronique, on remarque un nombre accru de globules blancs adultes, principalement des polynucléaires neutrophiles (N), avec des cellules précurseurs, surtout des myélocytes (M) et des métamyélocytes (Mm), qui se sont échappés de la moelle osseuse pour passer dans le sang.

ⓑ Sur ce frottis de sang typique d'un malade atteint de leucémie myéloblastique, les cellules malignes sont des précurseurs immatures des granulocytes, surtout des myéloblastes (Mb). On ne voit que très peu de formes adultes de polynucléaires neutrophiles (N).

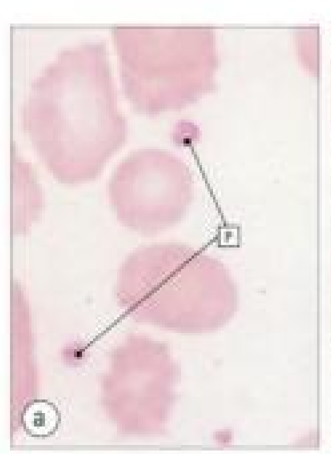
PLAQUETTES ET MÉGACARYOCYTES

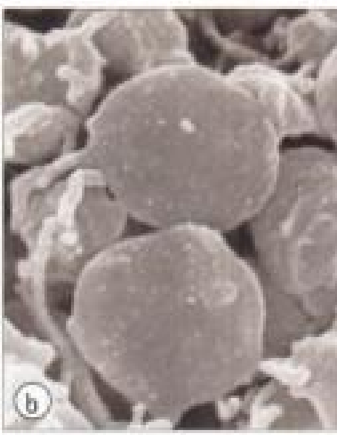
Les plaquettes sont de petits fragments cellulaires provenant des mégacaryocytes et jouent un rôle important dans l'hémostase.

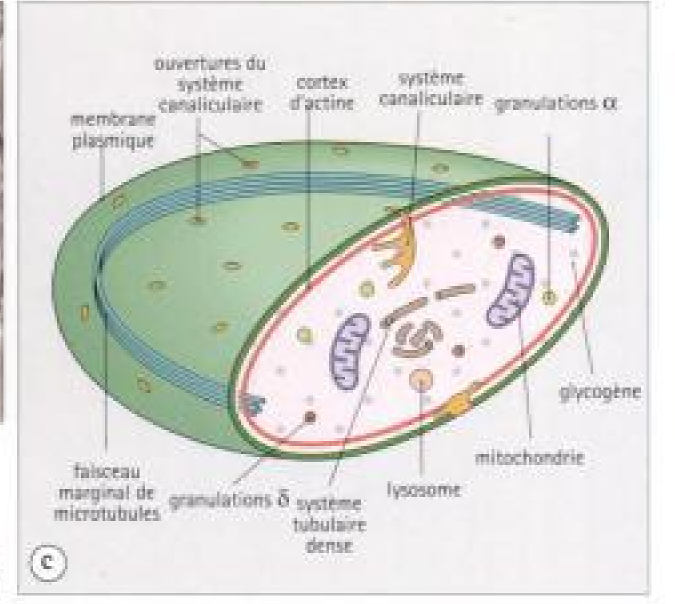
Les plaquettes ou thrombocytes sont de petits éléments discoïdes anucléés (Fig. 7.14). Elles sont formées dans la moelle osseuse par fragmentation du cytoplasme d'énormes cellules précurseurs, les mégacaryocytes. Les plaquettes contiennent des mitochondries, des amas de glycogène, parfois des éléments de l'appareil de Golgi et des ribosomes, ainsi qu'un système enzymatique pour le métabolisme aérobie et anaérobie.

Les organites principaux sont en fait les granulations dont il existe quatre types :

- granulations α, de taille et de forme variables, contenant des protéines (protéines plaquettaires spécifiques, facteurs de coagulation et d'autres protéines) ;
- granulations δ, denses aux électrons, paraissant renfermer de la sérotonine qui n'est pas synthétisée par les plaquettes mais absorbée à partir du plasma ;
- lysosomes, sous forme de vésicules limitées par une membrane, contenant des enzymes lysosomales (par exemple, des hydrolases acides) ;
- peroxysomes, en petit nombre, ayant une activité peroxydasique (probablement une catalase).







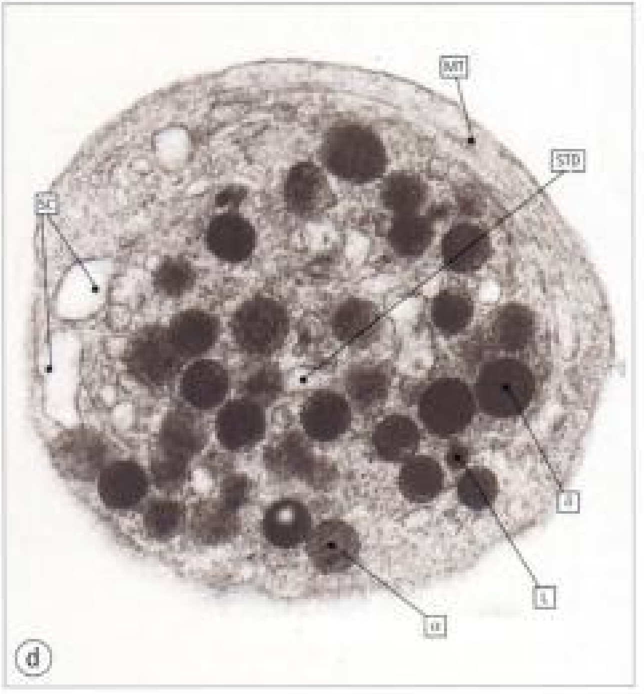


Fig. 7.14 Plaquettes.

(a) Dans le sang périphérique, les plaquettes (P) ont un diamètre de 1,5 à 3,5 microns.

(b) En microscopie électronique à balayage, on observe la forme discoïde lisse d'une plaquette inactive. Les pores canaliculaires de surface (voir ci-dessous) ne sont pas visibles à ce grossissement.

(c) Structure d'une plaquette. La membrane plasmique, qui possède un glycocalyx important contenant les molécules d'adhérence cellulaire pour l'adhérence de la plaquette, présente de nombreux orifices externes qui relient un système de canaux membranaires interconnectés au milieu extérieur.

La face cytoplasmique de la membrane est associée à un cortex d'actine (voir page 24). Le système canaliculaire sécrète les granulations α, tandis que les protéines contractiles du cortex d'actine (autrefois appelées thrombosthénine) sont impliquées dans la rétraction du caillot et l'extrusion du contenu des granulations.

Un cytosquelette bien développé incorpore un faisceau marginal de microtubules en périphérie de la cellule. Ces microtubules se dépolymérisent en filaments au début de l'agrégation plaquettaire.

Profondément, sous le faisceau de microtubules, et dispersé dans le cytoplasme, on observe un système de tubules denses aux électrons (STD), formé de tubules membranaires étroits contenant une substance homogène dense aux électrons. Bien que l'histochimie ait montré dans le STD une isoenzyme de la peroxydase spécifique des plaquettes, la fonction de ce système est mal connue. Il est peut-être le siège de la synthèse des prostaglandines.

(d) Plaquettes au microscope électronique : le faisceau marginal de microtubules (MT), des éléments du système tubulaire dense (STD) et le système canaliculaire (SC) sont visibles ainsi que diverses granulations α et δ et quelques lysosomes (L).

Dans l'hémostase, il y a agrégation puis dégranulation plaquettaire.

Les plaquettes sont essentielles à une hémostase normale, s'agrégeant au cours de ce processus (Fig. 7.15).

L'hémostase s'effectue selon les étapes suivantes :

- après effraction de l'endothélium de revêtement des vaisseaux sanguins, les plaquettes adhèrent au collagène par l'intermédiaire de récepteurs glycoprotéiques pour le facteur Willebrand lié au collagène ;
- l'actine, la myosine et les microtubules plaquettaires provoquent une adhérence sur une large surface ;
- les plaquettes libèrent alors le contenu de leurs granulations par le système canaliculaire et synthétisent le thromboxane ;
- le thromboxane, l'ADP et les ions Ca^{++} sont les agents de l'adhérence d'autres plaquettes. Les phospholipides plaquettaires, avec les ions Ca^{++}, activent la cascade de la coagulation sanguine qui engendre la formation de fibrine.



ANOMALIES DES PLAQUETTES

La réduction sévère du nombre de plaquettes dans le sang circulant se nomme **thrombopénie**, responsable de saignements spontanés, les plaquettes ne pouvant plus obturer les brèches microscopiques résultant de petits traumatismes des parois vasculaires.

Sur la peau, cela se manifeste par un érythème rouge violacé, couperosé, par de petites taches rouges (purpura) ou par des plaques plus étendues (ecchymoses).

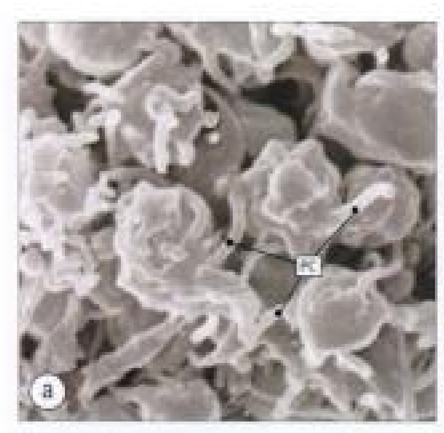
La thrombopénie grave peut être isolée, par exemple dans le purpura thrombopénique idiopathique, ou s'associer à des anomalies plus globales de la moelle osseuse hématopoïétique, avec alors diminution des polynucléaires neutrophiles (neutropénie) et des globules rouges (anémie). Ceci survient par exemple lors de l'envahissement de la moelle par des cellules cancéreuses au cours d'une leucémie aiguë (voir Fig. 7.13b) ou lors de certains traitements anticancéreux.

Les mégacaryocytes sont des cellules géantes plurinucléées à l'origine des plaquettes.

Les mégacaryocytes (Fig. 7.16) sont les plus grandes cellules observées dans les biopsies de moelle osseuse. Ils produisent les plaquettes par fragmentation de leur cytoplasme.

Le précurseur médullaire du mégacaryocyte est le mégacaryoblaste, qui réplique son noyau et ses constituants cellulaires jusqu'à sept fois, sans division cellulaire. Cela provoque une polyploïdie, une lobulation du noyau et un accroissement de la taille cellulaire.

La maturation cytoplasmique comprend l'élaboration de granulations, de vésicules et de membranes de démarcation (voir page 110) et la perte progressive des ribosomes libres et du réticulum endoplasmique rugueux.



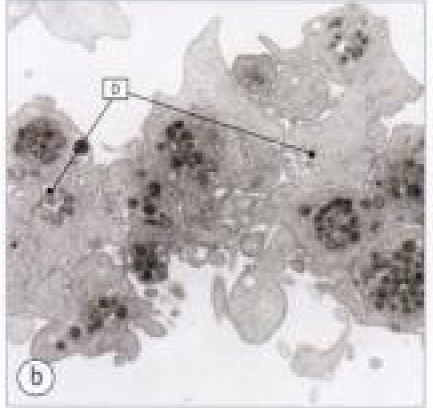


Fig. 7.15 Agrégation plaquettaire.
(a) Plaquettes, en microscopie électronique à balayage, au début de l'agrégation. Elles changent de forme, deviennent sphériques et émettent de nombreux prolongements cytoplasmiques longs et minces (PC). Comparer avec la figure 7.14b.
(b) Plaquettes agrégées, en microscopie électronique à transmission. Noter que certains prolongements cytoplasmiques sont entremêlés et que le nombre de granulations a diminué dans certaines plaquettes (D).

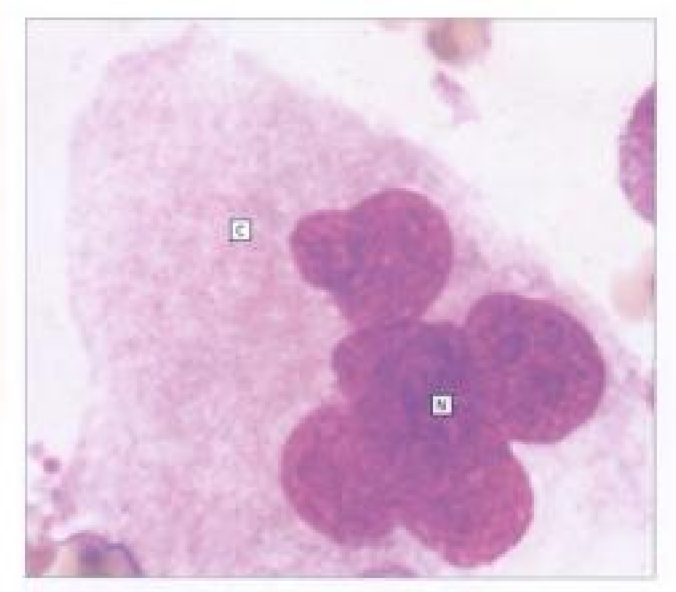


Fig. 7.16 Mégacaryocyte.
Les mégacaryocytes sont de très grandes cellules polyploïdes (30 à 100 microns de diamètre), avec un volumineux noyau (N) irrégulier et lobuleux, dépourvu de nucléole et contenant de la chromatine dispersée. Le cytoplasme abondant (C) est plein de fines granulations basophiles reflétant la profusion d'organes cytoplasmiques.

En microscopie optique, les bords de la cellule sont souvent difficiles à distinguer à cause de la présence de nombreuses plaquettes en voie de formation, de prolongements cytoplasmiques, de replis et de boursouflures.

Le cytoplasme du mégacaryocyte se divise en trois zones :

- la zone périnucléaire renferme l'appareil de Golgi et les vésicules associées, un réticulum endoplasmique rugueux et lisse, des granulations en formation, des centrioles et des fibres du fuseau. Cette zone reste attachée au noyau après l'élimination des plaquettes.
- la zone intermédiaire contient un système important de vésicules et de tubules interconnectés (système membranaire de démarcation, SMD) en continuité avec la membrane plasmique, qui délimite les champs de formation des plaquettes (plaquettes potentielles) de taille inégale comme les plaquettes.
- la zone marginale est occupée par des filaments du cytosquelette et traversée par des membranes reliées au SMD.

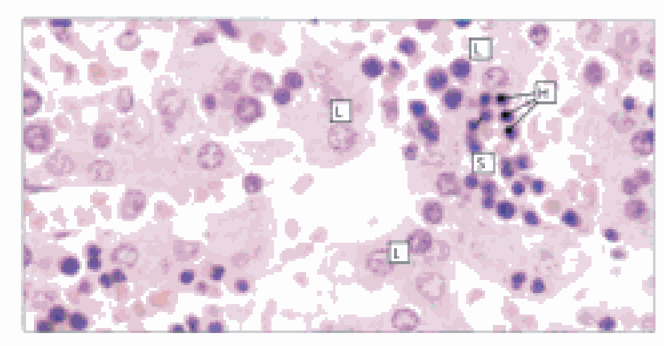


Fig. 7.17 Hématopoïèse dans le foie foetal.
Cellules hématopoïétiques (H) dans les espaces sinusoïdaux (S) entre les lames d'hépatocytes (L), chez un foetus.

HÉMATOPOÏÈSE

Chez l'adulte, les cellules sanguines sont fabriquées dans la moelle osseuse.

La formation des cellules sanguines (hématopoïèse) change plusieurs fois de siège au cours du développement foetal : elle a d'abord lieu dans le sac vitellin, puis le foie (Fig. 7.17) et enfin la rate. Au 5ème mois, la moelle osseuse foetale commence à produire des leucocytes et des plaquettes, et, plus tardivement, des globules rouges (aux environs du 7ème mois).

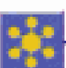
A la naissance, la moelle osseuse est le siège principal de la formation des globules rouges et presque tous les os sont impliqués.

Les années suivantes, avec l'accroissement rapide de la taille des os, la capacité hématopoïétique de la moelle osseuse augmente bien au-delà des besoins, même supplémentaires, et ainsi la moelle osseuse hématopoïétique n'occupe plus tout l'espace médullaire. Au moment de la maturité du squelette, seule la moelle des vertèbres, des côtes, du crâne, du bassin et de la partie proximale des fémurs est hématopoïétique, et le reste est remplacé par du tissu adipeux ; la moelle adipeuse conserve cependant la capacité de reprendre au besoin son activité hématopoïétique.

Chez l'adulte, la production globulaire satisfait tout juste les besoins normaux. En cas de maladie de la moelle osseuse l'empêchant de produire suffisamment de cellules sanguines, l'activité hématopoïétique se développe à nouveau au niveau du foie et de la rate : c'est l'hématopoïèse extramédullaire.

Les cellules souches pluripotentes sont à l'origine de toutes les catégories de cellules sanguines.

Tous les éléments cellulaires du sang proviennent d'une cellule souche progénitrice commune (cellule souche hématopoïétique, Fig. 7.19).Ces cellules pluripotentes se trouvent en très petit nombre sur les lieux de synthèse des cellules sanguines et sont exceptionnelles dans le sang périphérique. Histologiquement, elles ressemblent à des lymphocytes, mais des techniques immunohistochimiques permettent de les reconnaître grâce à la mise en évidence d'antigènes de surface spécifiques. Elles se divisent et donnent naissance à des cellules plus différenciées.



Progéniteurs hématopoïétiques

Les différents types de progéniteurs et leurs inter-relations sont décrits à la figure 7.19.

La nomenclature appliquée aux cellules souches se fonde sur leur capacité à former, en culture, des colonies différenciées de cellules déjà déterminées pour une lignée (Colony Forming Units = CFU), les cellules souches étant appelées CFC (Colony Forming Cells).

Il existe deux types principaux de progéniteurs multipotents dérivant de la cellules souche pluripotente (HSC) :

- le progéniteur lymphoïde, à l'origine des différents types de lymphocytes (B et T) ;
- le progéniteur commun aux autres lignées (CFU-" GEMM " pour Granulocyte / Erythroid / Monocyte / Megakaryocyte ou CFU-Mix).

Les progéniteurs dérivant des cellules multipotentes CFU-GEMM sont :

- le progéniteur érythroïde (CFU-E) à l'origine des précurseurs des globules rouges ;
- le progéniteur granulocyte/monocyte (CFU-GM) donnant naissance à la lignée granulocytaire et monocytaire par l'intermédiaire de deux progéniteurs spécifiques, CFU-G et CFU-M ;
- le progéniteur éosinophile (CFU-Eo) ;
- le progéniteur basophile (CFU-Bas) ;
- le progéniteur mégacaryocytaire (CFU-Meg).

Il est possible de distinguer quatre groupes de cellules précurseurs, selon leur capacité d'auto-renouvellement, de division cellulaire et de production de différents types cellulaires (Fig. 7.18) :

- les **cellules souches pluripotentes** sont capables de donner n'importe quel type de cellules sanguines ;
- les **cellules progénitrices multipotentes** sont capables de donner une catégorie spécifique mais large de cellules sanguines ;
- les **cellules progénitrices déterminées** pour une lignée ne sont capables d'aboutir qu'à un ou deux types de cellules sanguines ;
- les **cellules en voie de maturation** subissent une différenciation structurale aboutissant à un type cellulaire unique et sont incapables de se diviser.

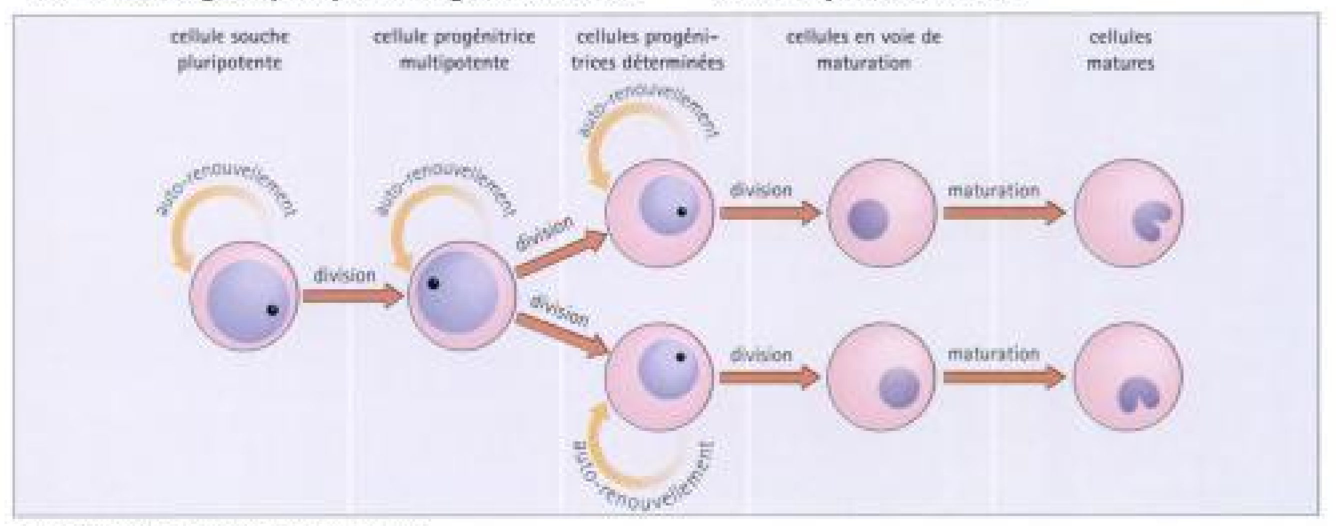


Fig. 7.18 Cellules précurseurs hématopoïétiques.
Les cellules précurseurs hématopoïétiques se répartissent en quatre groupes selon leur capacité de différenciation en plusieurs types cellulaires et d'auto-renouvellement.

cellule souche hématopoïétique
CFU-GEMM (CFU-Mix)
BFU-E
CFU-GM
progéniteur lymphoïde
progéniteur du lymphocyte T
progéniteur du lymphocyte B
CFU-E
CFU-Eo
CFU-Bas
CFU-G
CFU-M
CFU-Meg
précurseur érythrocytaire
précurseur éosinophile
précurseur basophile
précurseur neutrophile
précurseur monocytaire
précurseur mégacaryocytaire
précurseur du lymphocyte T
précurseur du lymphocyte B

Fig. 7.19 Cellules souches hématopoïétiques.
Tous les éléments cellulaires du sang dérivent d'une même cellule souche hématopoïétique (HSC). Les cellules progénitrices sont appelées CFU (Colony Forming Units) car elles sont capables de former des colonies en culture cellulaire. Les précurseurs des globules rouges peuvent former de grosses colonies à grande capacité de prolifération (Burst Forming Unit) et on a pu ainsi individualiser un précurseur BFU-E.

La croissance des cellules souches est contrôlée par des facteurs de sécrétion et des contacts cellulaires locaux.

Le mécanisme le mieux connu de contrôle de la croissance des différents types de cellules souches hématopoïétiques est l'action de facteurs de croissance (cytokines). Ces substances sont sécrétées dans la circulation ou localement et agissent sur les trois phases du développement cellulaire :

- prolifération
- différenciation
- maturation.

Les noms des principaux facteurs de croissance ainsi que leurs fonctions sont détaillés dans le tableau de la figure 7.20. Il apparaît que chaque facteur a plus d'une fonction, certains agissant en synergie pour promouvoir une étape spécifique du développement cellulaire. Beaucoup de ces substances peuvent à présent être synthétisées et on les utilise dans le traitement des maladies du sang.

Le rôle des contacts intercellulaires locaux est moins bien connu. Les cellules stromales de la moelle osseuse semblent jouer un rôle important dans le contrôle de la différenciation et de la maturation des cellules souches, mais on ignore encore la nature des signaux mis en jeu.

MOELLE OSSEUSE

La moelle osseuse est le site principal de l'hématopoïèse.

La moelle osseuse occupe les espaces situés entre les travées de l'os spongieux médullaire (voir chapitre 13).Elle est constituée de sinus fortement ramifiés et d'un échafaudage de réticuline, les interstices étant remplis par des cellules hématopoïétiques (Fig. 7.21).

En plus de sa fonction hématopoïétique, la moelle osseuse, de même que la rate et le foie, contient des macrophages fixes qui font disparaître de la circulation par phagocytose les cellules âgées ou mal formées.

La moelle osseuse joue également un rôle central dans le système immunitaire, étant le siège de la maturation des lymphocytes B qui produisent les anticorps (voir chapitre 8).

La moelle osseuse est irriguée par un réseau très développé de sinusoïdes vasculaires.

La moelle osseuse est vascularisée par des branches médullaires provenant de l'artère nourricière de l'os, qui traverse l'os cortical à l'intérieur du canal nourricier et donne naissance à une série de petits rameaux pour l'os cortical et médullaire.

Cytokine	Cellules d'origine	Rôle
Facteur stimulant la formation de colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF)	Endothélium, macrophages, lymphocytes T	Prolifération et activation des précurseurs du granulocyte et du monocyte. Prolifération de précurseurs de plusieurs lignées.
Facteur stimulant la formation de colonies de granulocytes (G-CSF)	Endothélium, monocytes, fibroblastes	Prolifération et maturation des précurseurs du granulocyte.
Facteur stimulant la formation de colonies de macrophages (M-CSF)	Endothélium, endomètre, monocytes, fibroblastes	Prolifération et activation des précurseurs du monocyte.
Fact. cellule souche	Cellules stromales de la moelle, fibroblastes, cellules endothéliales	Prolifération des premiers stades des cellules progénitrices et des cellules déterminées, en synergie avec d'autres cytokines.
Erythropoïétine	Rein, foie	Prolifération des précurseurs des lignées rouge et plaquettaire.
IL-1	Endothélium, monocytes, fibroblastes	Induction des cellules à entrer en division. Induction de production de GM-CSF, G-CSF, M-CSF, IL-3
IL-2	Lymphocytes T	Prolifération et activation des lymphocytes T, des cellules NK et des monocytes.
IL-3	Lymphocytes T	Prolifération des cellules souches aux stades précoce et déterminé, spécialement des mégacaryocytes.
IL-5	Lymphocytes T	Prolifération et activation des précurseurs de l'éosinophile et du basophile.
IL-6	Endothélium, fibroblastes, lymphocytes T	Induction de la prolifération des cellules souches, en particulier des précurseurs du mégacaryocyte.
IL-8	Endothélium, monocytes, fibroblastes	Activation du neutrophile.
IL-9	Monocytes	Prolifération des précurseurs du globule rouge et du mastocyte. Maturation des mégacaryocytes.
IL-11	Fibroblastes	Prolifération des précurseurs du monocyte et des progéniteurs précoces et déterminés.

Fig. 7.20 Facteurs de croissance intervenant dans l'hématopoïèse.

En outre, de plus petits vaisseaux, provenant du muscle et du périoste, pénètrent de la même façon l'os cortical. Le réseau capillaire s'ouvre dans une série de sinusoïdes à paroi mince, drainés par un volumineux sinus central ; le sang quitte ensuite l'os par les veines émissaires, à travers le canal nourricier.

Les sinusoïdes médullaires sont limités par des cellules aplaties (cellules endothéliales) qui tapissent normalement les vaisseaux sanguins (voir page 138) et reposent sur une basale discontinue. Par endroits, leur cytoplasme est si mince que la barrière endothéliale est à peine plus épaisse que les couches interne et externe de la membrane plasmique. De tels endroits peuvent fournir aux cellules sanguines matures une voie d'accès à la circulation.

Les cellules de soutien de la moelle osseuse jouent un rôle important dans l'hématopoïèse.

Au-delà de l'endothélium et de la lame basale des sinusoïdes, se trouve une couche discontinue de cellules de soutien (cellules réticulées) qui synthétisent des fibres de réticuline (Fig. 4.5), de la matrice extracellulaire et certains facteurs de croissance. Ces cellules ont de longs prolongements cytoplasmiques ramifiés qui, non seulement, représentent plus de 50 % de la surface externe des parois des sinusoïdes, mais se ramifient aussi dans les espaces hématopoïétiques, formant une matrice spongieuse, régulière, assurant le soutien des cellules hématopoïétiques.

En accumulant des lipides, les cellules réticulées peuvent se transformer en adipocytes, retrouvés dans la moelle osseuse.

La matrice extracellulaire du compartiment hématopoïétique contient des fibres collagènes épaisses, ainsi que de la laminine et de la fibronectine, qui facilitent l'adhérence des cellules hématopoïétiques au stroma médullaire. Les protéoglycanes associés, chondroïtine-sulfate, acide hyaluronique et héparane-sulfate, peuvent lier les facteurs de croissance qui contrôlent l'hématopoïèse.

Il existe des contacts étroits entre les précurseurs des cellules sanguines et les cellules de soutien. On pense que ces contacts jouent un rôle dans l'hématopoïèse.

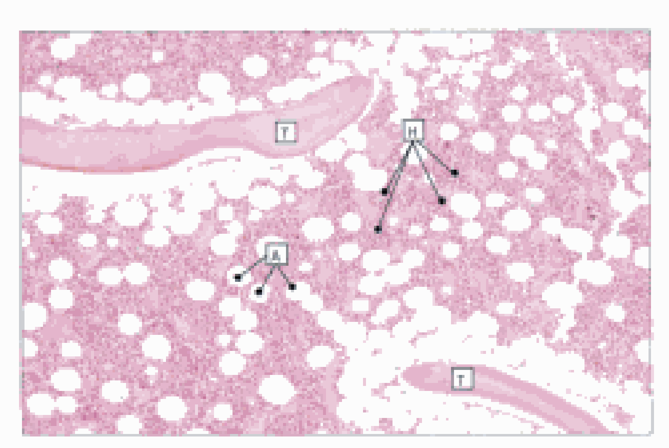


Fig. 7.21 Moelle osseuse.
Vertèbre décalcifiée montrant la moelle osseuse hématopoïétique (H) dans les espaces situés entre les travées osseuses (T). Certains espaces sont également occupés par des adipocytes (A).

L'érythropoïèse repose sur la formation de précurseurs spécifiques appelés érythroblastes.

Les globules rouges représentent le stade terminal de la différenciation de progéniteurs cellulaires dérivant de cellules souches pluripotentes, déterminés pour la lignée érythrocytaire.

La cellule multipotente CFU-GEMM (CFU-Mix) donne naissance à des cellules progénitrices qui forment de grosses colonies de cellules érythroïdes en culture (BFU-E), donnant elles-mêmes naissance à des progéniteurs CFU-E sous l'influence d'un facteur de croissance spécifique, l'érythropoïétine.

Les cellules souches érythrocytaires sont peu nombreuses et on ne peut les identifier sur les frottis de moelle osseuse en routine ; néanmoins, les techniques cytochimiques ont permis de montrer qu'elles possédaient des nucléoles volumineux, de nombreux polyribosomes et de grandes mitochondries.

La différenciation de ces cellules souches en cellules adultes s'accompagne :

- d'une diminution de la taille cellulaire ;
- de la production d'hémoglobine ;
- d'une raréfaction progressive des organites cellulaires et parfois de leur disparition ;
- d'un changement de la colorabilité du cytoplasme qui passe de l'intense basophilie, liée au grand nombre de polyribosomes, à l'éosinophilie liée à l'hémoglobine ;
- d'une condensation du noyau et de son expulsion ultérieure.

Lors de cette différenciation, on peut distinguer un certain nombre de types cellulaires morphologiques successifs : proérythroblaste, érythroblaste basophile, érythroblaste polychromatophile, érythroblaste orthochromatique et réticulocyte (Fig. 7.22).

Les globules rouges sont formés dans de petits îlots médullaires, appelés îlots érythroblastiques, constitués d'un ou de deux macrophages spécialisés entourés de cellules précurseurs des globules rouges.

Les macrophages ont de longs prolongements cytoplasmiques et de profondes invaginations pour loger les cellules érythrocytaires en division qui migrent ensuite vers l'extérieur, le long des prolongements cytoplasmiques, à mesure qu'elles se différencient. Lorsqu'il devient mature, le globule rouge entre en contact avec l'endothélium du sinusoïde voisin, traverse son cytoplasme et entre dans la circulation.

La production de globules rouges est sous le contrôle de l'érythropoïétine.

La lignée érythropoïétique comprend les globules rouges et leurs précurseurs ; elle fonctionne comme un système dispersé dans tout l'organisme, le nombre des globules rouges en circulation étant régulé pour répondre aux besoins en oxygène, et leur taux de production variant en fonction de ce nombre.

Ce mécanisme met en jeu plusieurs facteurs dont le principal est un facteur de croissance, **l'érythropoïétine**, qui ajuste la production des globules rouges aux besoins en oxygène. Elle est sécrétée principalement par le rein, chez l'adulte, et par le foie, avant la naissance.

	Proérythroblaste	Erythroblaste basophile (normoblaste basophile)	Erythroblaste polychromatophile (normoblaste polychromatophile)	Erythroblaste orthochromatique (normoblaste orthochromatique)	Réticulocyte
Diamètre	20 – 25 microns	16 – 18 microns	12 – 15 microns	10 – 12 microns	–
Noyau	volumineux (80% de la cellule)	plus condensé	condensé	extrêmement condensé position excentrique	absent
Chromatine	fine et en amas	en rayon de roue ou en cadran d'horloge	en amas, avec une distribution plus régulière	pycnotique	–
Nucléoles	un ou plusieurs, pâles	pas toujours identifiables	absents	–	–
Cytoplasme	intensément basophile	basophile	polychromatophile (combinaison de basophilie liée aux polyribosomes et d'éosinophilie liée à l'hémoglobine)	plus éosinophile (quantité accrue d'hémoglobine)	éosinophile (présence d'hémoglobine)
Organites	nombreux, surtout des polyribosomes	nombreux, surtout des polyribosomes	réduction du nombre d'organites; la formation de l'hémoglobine commence	élimination de la plupart des organites, particulièrement des ribosomes et des mitochandries	reliquats d'organites mal visibles avec les colorations classiques, mais pouvant être mis en évidence par les colorations vitales*
Autres caractéris-tiques	contient de la ferritine (libre et dans les lysosomes); se divise en 8 à 16 cellules	coloration pâle d'un halo périnucléaire caractéristique	halo périnucléaire encore évident; divisions cellulaires achevées	division en petites parties contenant le noyau (phagocytées par les macrophages) et en parties plus volumineuses qui traversent l'endothélium des sinus et pénètrent dans la circulation sous forme de réticulocytes	devient adulte sous la forme de globule rouge en 24 à 48 h et représente 1% des globules rouges circulants, la proportion augmentant lorsque la demande de globules rouges s'accroît
	* Pour mettre en évidence des reliquats des organites, on incube du sang frais avec du bleu de Crésyl brillant ou du bleu de méthylène (coloration vitale); les reliquats précipitent le colorant sous forme de bandes réticulaires bleues, d'où le nom de réticulocytes.				

Fig. 7.22 Stades morphologiques de l'érythropoïèse.

D'autres facteurs sont nécessaires à la fabrication des globules rouges au niveau de la moelle osseuse : le fer (comme constituant de l'hémoglobine), l'acide folique et la vitamine B 12. Le déficit en l'un de ces facteurs diminue la production de globules rouges et conduit à l'anémie (page 101).



RÉTICULOCYTES

Un réticulocyte est un globule rouge immature qui contient encore de l'ARN cytoplasmique et quelques organites en voie de dégradation.

Ces formes immatures ne sont pas détectées sur les frottis sanguins ordinaires ; on peut les mettre en évidence après incubation du sang en présence de bleu de Crésyl, qui colore l'ARN en un fin pointillé bleu. A l'état normal, les réticulocytes sont très peu nombreux dans le sang périphérique (moins de 1 % des globules rouges). En cas de besoin de production rapide de globules rouges, le nombre de réticulocytes libérés par la moelle osseuse augmente et on peut les détecter dans le sang. Le comptage des réticulocytes permet d'apprécier le taux de production de globules rouges.

La granulopoïèse comprend la formation de plusieurs types cellulaires dans la moelle.

La formation des polynucléaires ou granulocytes est appelée granulopoïèse. Elle se produit sous l'influence de cytokines. Le premier précurseur du neutrophile reconnaissable est le myéloblaste. Les stades ultérieurs de la maturation en promyélocyte, myélocyte, métamyélocyte et cellule à noyau incurvé sont illustrés à la figure 7.23.

La maturation du myéloblaste en neutrophile dure environ 7 à 8 jours et implique cinq divisions cellulaires entre le myéloblaste et le métamyélocyte ; après quoi, il n'y aura plus de division ; le chimiotactisme, ainsi que les récepteurs pour le complément et le fragment Fc des immunoglobulines, sont dès ce stade acquis.

Les polynucléaires neutrophiles matures demeurent dans la moelle osseuse pendant environ 5 jours, avant d'être libérés dans le sang. Après avoir circulé pendant environ 6 heures, ils migrent dans les tissus périphériques où ils survivent 2 à 5 jours, sauf s'ils sont détruits plus tôt en raison de leur activité phagocytaire.

L'augmentation du nombre de polynucléaires circulants relève de deux mécanismes.

Il existe un pool important de polynucléaires neutrophiles, adhérant faiblement aux sinusoïdes médullaires, réserve qui peut être rapidement mobilisée en pathologie. Des stimuli déclenchent une libération brusque de granulocytes par la moelle, augmentant le nombre de polynucléaires neutrophiles du sang circulant (hyperleucocytose neutrophile). Ce mécanisme répond à une demande soudaine de polynucléaires.

S'il devient nécessaire de maintenir un nombre élevé de polynucléaires neutrophiles dans le sang, par exemple au cours d'une infection bactérienne, la prolifération des précurseurs granulocytaires s'accélère dans la moelle osseuse. Celle-ci est régulée par la sécrétion systémique de cytokines, en particulier IL-1, GM-CSF et G-CSF.

La formation des éosinophiles et des basophiles ressemble à la granulopoïèse neutrophile.

Les éosinophiles dérivent des cellules progénitrices CFU-Eo, sous l'influence de cytokines. Les myéloblastes éosinophiles ressemblent aux myéloblastes neutrophiles et suivent les mêmes étapes de développement. Toutefois, ils s'en distinguent facilement dès le début du stade myélocyte par l'apparition de leurs grosses granulations, pour la plupart éosinophiles, quelques-unes étant initialement basophiles.

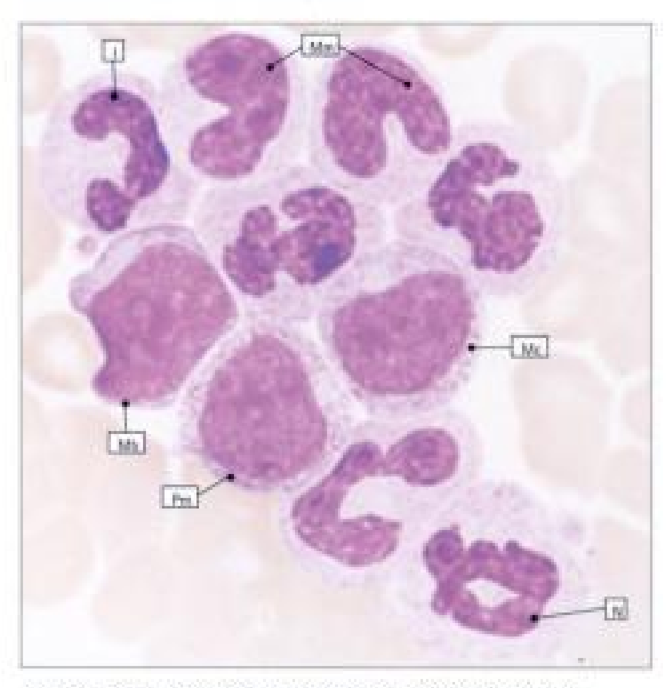


Fig. 7.23 Stades morphologiques de la granulopoïèse neutrophile. Précurseurs des granulocytes à divers stades de maturation.

Le myéloblaste (Mb) est une grande cellule, occupée en grande partie par un noyau aux nucléoles bien visibles. Le cytoplasme peu étendu contient quelques granulations.

Le promyélocyte (Pm) possède davantage de cytoplasme et de granulations primaires ; des nucléoles sont encore présents.

Le myélocyte (Mc) montre un début d'aplatissement ou d'invagination du noyau d'où les nucléoles ont disparu. Le cytoplasme contient un mélange de quelques granulations primaires et de granulations secondaires plus petites.

Le métamyélocyte (Mm) montre une invagination plus prononcée du noyau devenu réniforme, et, à un stade ultérieur, un noyau incurvé (I) en fer à cheval.

La lobulation progressive du noyau produit le polynucléaire neutrophile (N) qui présente un noyau polylobé et un cytoplasme abondant contenant de petites granulations secondaires.

Les basophiles dérivent de la cellule progénitrice CFU-B. Les myéloblastes ressemblent aux myéloblastes neutrophiles. Leur développement passe par les mêmes étapes que les neutrophiles et les éosinophiles. Les granulations sont reconnaissables dès le début du stade myélocyte.

Les monocytes quittent la moelle dès leur sans constituer de pool de réserve.

Les monocytes dérivent de cellules progénitrices CFC-M sous l'influence de cytokines. On distingue morphologiquement deux précurseurs des monocytes : le monoblaste et le promonocyte. Trois divisions cellulaires au moins se produisent avant d'atteindre le stade du monocyte mature. Les monocytes adultes quittent la moelle peu après leur formation et il n'existe pas de pool de réserve. Ils passent environ 3 jours dans le sang avant de migrer dans les tissus, apparemment au hasard. Ils sont incapables de revenir dans la circulation.

Les précurseurs lymphoïdes migrent vers les territoires lymphoïdes périphériques.

La moelle est le lieu de formation des premiers précurseurs lymphocytaires, qui donneront naissance à la fois aux lymphocytes B et aux lymphocytes T en différents sites.

- les lymphocytes B subissent une maturation initiale dans la moelle, puis vont coloniser les formations lymphoïdes périphériques ;
- les lymphocytes T migrent dans le thymus où ils subissent leur maturation initiale avant de gagner les territoires lymphoïdes périphériques.

Les cellules lymphoïdes sont capables de se diviser chez l'adulte quand le développement de clones sélectionnés est nécessaire pour assurer une réponse immunitaire spécifique. Les **lymphoblastes** sont capables de se diviser et se reconnaissent à leur noyau volumineux avec un nucléole bien visible et à leur cytoplasme peu abondant. La division cellulaire s'effectue dans les tissus lymphoïdes périphériques spécialisés, comme nous le verrons au chapitre 8.



L' HÉMATOPOÏÈSE

- a d'abord lieu dans le foie et la rate au début du développement, puis dans la moelle osseuse plus tard ;
- conduit à la formation de toutes les cellules sanguines à partir d'une cellule souche commune ;
- est sous le contrôle de cytokines et de contacts intercellulaires dans la moelle ;
- l'érythropoïétine contrôle la production de globules rouges ;
- l'érythropoïèse comprend les étapes de progéniteur CFU-GEMM, progéniteur BFU-E, progéniteur CFU-E, proérythroblaste, érythroblaste basophile, érythroblaste polychromatophile, érythroblaste orthochromatique, réticulocyte et globule rouge ;
- la granulopoïèse recouvre les stades de progéniteur CFU-G, myéloblaste, promyélocyte, myélocyte, métamyélocyte, cellule à noyau incurvé et polynucléaire.

?

1. LES GLOBULES ROUGES
   (a) ont une forme biconcave qui optimalise le rapport surface/volume pour les échanges gazeux dans les vaisseaux capillaires
   (b) ne contiennent pas de mitochondries
   (c) ont un cytosquelette associé à la membrane qui maintient leur forme
   (d) ont une durée de vie dans le sang périphérique d'environ 20 jours
   (e) sont détruits, lorsqu'ils sont âgés, par des cellules spléniques
2. LES NEUTROPHILES
   (a) ont un noyau régulier, sphérique
   (b) assurent leurs principales fonctions dans le sang périphérique
   (c) contiennent une enzyme, la myéloperoxydase, importante dans la destruction des bactéries
   (d) expriment des molécules d'adhésion cellulaire leur permettant d'adhérer à l'endothélium vasculaire avant de migrer vers les tissus
   (e) présentent des récepteurs de surface qui reconnaissent le matériel étranger avant l'internalisation par phagocytose
3. CHAQUE TYPE DE GLOBULES BLANCS A UN RÔLE SPÉCIFIQUE
   (a) les basophiles migrent vers les tissus et se transforment en plasmocytes
   (b) les monocytes migrent vers les tissus et deviennent des macrophages
   (c) les lymphocytes d'un certain type peuvent sécréter des immunoglobulines
   (d) le nombre des éosinophiles sanguins et tissulaires augmente dans les réactions allergiques
   (e) les neutrophiles ont une demi-vie longue d'environ 30 jours, dès qu'ils sont activés et ont gagné les tissus
4. L'HÉMATOPOÏÈSE ABOUTIT À LA FORMATION DE TOUS LES TYPES DE CELLULES SANGUINES
   (a) toutes les cellules du sang dérivent d'une cellule souche commune
   (b) les granulocytes et les monocytes dérivent d'une même cellule progénitrice déterminée
   (c) chaque cytokine qui contrôle et module l'hématopoïèse agit de manière très spécifique, sur une seule lignée cellulaire
   (d) les plaquettes sont formées à partir de cellules myéloïdes
   (e) les cellules progénitrices déterminées ne peuvent s'auto-renouveler.

8. Système immunitaire

INTRODUCTION

Le système immunitaire fait partie des systèmes de défense utilisés par l'organisme pour lutter contre la maladie.

Le corps doit constamment se protéger contre un grand nombre d'organismes vivants et de corps étrangers qui peuvent pénétrer par la peau, l'appareil respiratoire ou digestif, ou d'autres voies. Cette protection est assurée par trois mécanismes :

- protection de surface ;
- inflammation aiguë ;
- réponse immunitaire.

Les mécanismes non spécifiques de protection de surface sont assurés par la kératine au niveau cutané, le mucus au niveau des voies respiratoires et de l'appareil digestif, et par l'environnement acide du vagin.

La réponse des tissus organisés, appelée inflammation aiguë, n'est pas non plus spécifique et son déroulement est identique, quelle que soit la cause déclenchante. Les agents étrangers sont détruits ou neutralisés par les polynucléaires neutrophiles qui migrent du sang vers les tissus.

Contrairement aux deux mécanismes précédents, la réponse immunitaire est hautement spécifique et dirigée contre certaines molécules de surface des micro-organismes envahisseurs.

Les lymphocytes sont les cellules les plus importantes de la réponse immunitaire.

La réponse immunitaire est assurée par des cellules et des tissus spécialisés qui constituent le système immunitaire dont la fonction essentielle est de reconnaître le caractère étranger d'une substance introduite dans l'organisme : toute substance exogène ainsi reconnue est appelée **antigène**. Le système immunitaire est alors activé en vue de neutraliser ou de détruire l'antigène, les **lymphocytes** jouant le rôle principal.

Les réponses immunitaires sont spécifiques de l'antigène mais font intervenir également des cellules phagocytaires du système de défense tissulaire non spécifique (voir page 123) lors de la présentation initiale de l'antigène ou lors de la phase effectrice de destruction.

Les deux principaux types de réponse immunitaire sont la réponse immunitaire à médiation cellulaire et la réponse immunitaire à médiation humorale.

Les réponses immunitaires sont effectuées par plusieurs types cellulaires agissant en synergie. Les agents exogènes (généralement des micro-organismes) sont d'abord reconnus par **les cellules présentant l'antigène** (CPAg), qui surveillent en permanence leur environnement immédiat et sont identiques aux macrophages. Les agents exogènes sont dégradés à l'intérieur de ces cellules en fragments qui, réexposés à leur surface et présentés aux cellules effectrices spécialisées (lymphocytes), vont agir comme des antigènes. Les lymphocytes les reconnaissent en se liant spécifiquement à eux. Ensuite, les lymphocytes prolifèrent et sont responsables de la réponse immunitaire spécifique qui est de deux types :

- **l'immunité à médiation cellulaire** associe l'action directe et combinée de certains lymphocytes et de macrophages, en vue de détruire ou de neutraliser l'agent étranger ;
- **l'immunité à médiation humorale** repose sur les anticorps, protéines sécrétées par une autre catégorie de cellules d'origine lymphocytaire (N.D.T. les plasmocytes). Les anticorps neutralisent les agents étrangers en se liant spécifiquement à leurs antigènes.

Ces deux mécanismes agissent habituellement en synergie pour détruire l'agent étranger.

Les réponses immunitaires ont lieu quels que soient les tissus de l'organisme, mais la prolifération, l'extraction et la différenciation des cellules immunitaires se font surtout dans les ganglions lymphatiques, la rate, le thymus et la moelle osseuse, organes spécifiques du système immunitaire.



LES ANTICORPS

- sont synthétisés par les lymphocytes B (N.D.T. après leur différenciation en plasmocytes) et se lient à des antigènes spécifiques
- sont aussi appelés immunoglobulines (Ig) et se répartissent en cinq classes structurales différentes : Ig G, Ig M, Ig A, Ig D et Ig E
- ont deux types de constituants principaux, les chaînes légères (κ ou λ) et les chaînes lourdes (γ, μ, α, δ ou ε)
- ces chaînes légères et lourdes comportent des régions de grande variabilité (sites de liaison à l'antigène) d'une molécule à l'autre, et des régions constantes, représentant la plus grande partie de ces molécules
- les anticorps peuvent circuler dans le sang et les autres liquides de l'organisme ou rester liés à la surface des lymphocytes B, jusqu'à ce qu'ils les activent lors de leur rencontre avec l'antigène approprié

Les différentes cellules du système immunitaire peuvent être identifiées par des marqueurs spécifiques.

De nombreux marqueurs sont des récepteurs de surface cellulaire ou leurs ligands, et jouent un rôle dans le signalement ou l'adhésion de la cellule. On appelle désormais les nombreuses protéines du cytoplasme et de la membrane plasmique des cellules du système immunitaire, exprimées lors des différentes phases de la réponse immune, molécules CD (" Cluster Differenciation " ou Classes d'antigènes de Différenciation), dont la classification repose sur une nomenclature internationale (Fig. 8.1). Les anticorps dirigés contre les molécules CD peuvent permettre de différencier des sous-catégories de cellules lymphoïdes à l'aide de techniques immunohistochimiques.

Les molécules CD se répartissent en trois groupes principaux :

- marqueurs exprimés tout au long de la vie de la cellule ;
- marqueurs exprimés transitoirement pendant une phase de différenciation ;
- marqueurs exprimés lorsque la cellule est activée.

LYMPHOCYTES

Les trois principaux types de lymphocytes sont les lymphocytes B, les lymphocytes T et les cellules NK (Natural Killer).

Les lymphocytes B se transforment en plasmocytes et sécrètent des anticorps.

Les lymphocytes B se concentrent à l'intérieur des organes lymphoïdes spécialisés. Ils circulent également dans le sang périphérique (où ils représentent 5 à 15 % des lymphocytes) et migrent vers d'autres tissus de l'organisme. Le mouvement constant de ce type de lymphocytes implique leur disponibilité permanente pour la réponse immunitaire. Lorsqu'ils sont stimulés par l'antigène approprié, ils prolifèrent et se transforment en plasmocytes qui vont sécréter des protéines spécifiques de cet antigène, appelées immunoglobulines ou anticorps. Les lymphocytes B, les plasmocytes et les anticorps circulants sont les agents de la **réponse immunitaire à médiation humorale.**

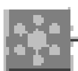
Tous les lymphocytes B ont des gènes codant pour les immunoglobulines, susceptibles d'être exprimés lors de leur



CD	Fonction/Dénomination	Expression
CD-1		thymocytes corticaux, cellules de Langerhans, certains lymphocytes B
CD-2	récepteur LFA3	lymphocytes T, certaines cellules NK
CD-3	récepteur T	lymphocytes T
CD-4	récepteur des molécules de classe II du système majeur d'histocompatibilité	lymphocytes T auxiliaires, monocytes
CD-5		lymphocytes T, certains lymphocytes B
CD-8	récepteur des molécules de classe I du système majeur d'histocompatibilité	lymphocytes T cytotoxiques
CD-10	CALLA	lymphocytes pré-B
CD-16	FcγIIIA	cellules NK, monocytes
CD-19		lymphocytes B
CD-20		lymphocytes B
CD-21	CR2	lymphocytes B matures
CD-22		lymphocytes B
CD-35	CR1	lymphocytes B, monocytes
CD-40	signal d'activation	lymphocytes B
CD-45	antigène leucocytaire commun	lymphocytes, granulocytes, macrophages
CD-45RA	antigène leucocytaire commun restreint	lymphocytes T suppresseurs, monocytes, lymphocytes B
CD-45RO	antigène leucocytaire commun restreint	lymphocytes T auxiliaires, monocytes, lymphocytes B
CD-56	NCAM	cellules NK
CD-79a	Igα	lymphocytes B
CD-79b	Igβ	lymphocytes B

Fig. 8.1 Molécules CD. Tableau des molécules CD les plus courantes utilisées en diagnostic de routine.

maturation. A ce stade, on les appelle cellules de la lignée B. Au cours de la maturation des lymphocytes, ces gènes subissent un réarrangement qui, en fonction de ses modalités précises, permet d'obtenir des anticorps spécifiques d'antigènes donnés. C'est ce réarrangement qui est en grande partie à l'origine de la diversité des anticorps. On pense que les cellules qui synthétisent des immunoglobulines reconnaissant des antigènes de l'organisme (antigènes du " soi ") sont éliminées au cours du développement. Certaines cellules activées restent à l'état quiescent et sont appelées cellules " mémoire ". Elles peuvent rapidement proliférer en cas de nouvelle rencontre avec un antigène connu.



Récepteur à l'antigène du lymphocyte B

Les lymphocytes B reconnaissent l'antigène en exprimant à leur surface des anticorps de type IgM, formant un complexe récepteur à l'antigène. Les autres protéines qui constituent ce complexe sont reconnues par les anticorps anti-CD79a et CD79b.

Les lymphocytes B naissent dans les tissus hématopoïétiques puis colonisent les organes lymphoïdes.
Les lymphocytes B participant aux réponses immunitaires se différencient à partir de petites cellules au repos en cellules plus volumineuses sécrétant des immunoglobulines.

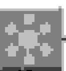
Provenant des tissus hématopoïétiques hépatique et médullaire, les lymphocytes B dérivent des cellules souches précurseurs lymphoïdes. Ils quittent leur lieu d'origine et vont coloniser les tissus lymphoïdes spécialisés (ganglions lymphatiques, rate et muqueuse digestive, en particulier). Chez l'oiseau, cette différenciation a lieu dans la bourse de Fabricius, d'où le nom de lymphocytes B (" B " comme Bourse).

Les lymphocytes B au repos sont de petites cellules de 6 à 8 µm de diamètre, au cytoplasme à peine visible. Leur noyau est arrondi, avec une chromatine compacte, reflétant une absence de transcription d'ADN.

Les lymphocytes B activés lors du déclenchement de la réponse imunitaire ont un noyau plus gros et un nucléole proéminent, et contiennent une plus grande quantité de cytoplasme basophile. On les appelle **lymphoblastes, centroblastes** et **immunoblastes**.

Les cellules les plus différenciées de la lignée B sont les plasmocytes qui sécrètent les immunoglobulines et possèdent les caractères liés à cette fonction (voir Fig. 7.12). Leur cytoplasme est basophile en raison de sa richesse en réticulum endoplasmique rugueux, et il contient une zone claire périnucléaire qui correspond à l'appareil de Golgi. La chromatine du noyau est disposée en rayon de roue, et le nucléole, central, est volumineux.

Les lymphocytes T sont responsables de l'immunité à médiation cellulaire.
Les lymphocytes T se trouvent en grande quantité à l'intérieur



Marqueurs des lymphocytes B

- les cellules pré-B expriment le CD-10 ; celui-ci est perdu au cours de la maturation.
- les lymphocytes B circulants expriment à leur surface des molécules d'IgM et d'IgD, ainsi que des molécules de classe II du système majeur d'histocompatibilité.
- les marqueurs CD-19, CD-20 et CD-22 sont les plus utilisés pour l'identification des lymphocytes B.
- les marqueurs CD-21 et CD-35 (récepteurs du Complément) sont exprimés par les cellules B activées.
- le CD-40 est exprimé et impliqué dans le signal d'activation avec les lymphocytes T.
- dans les tissus, les lymphocytes B peuvent exprimer des IgG, IgA, IgE, IgM et IgD.

des organes lymphoïdes spécialisés, mais ils circulent aussi dans le sang périphérique et dans les tissus. Lorsqu'ils sont stimulés par l'antigène approprié, les lymphocytes T prolifèrent. Ils deviennent capables de recruter et de diriger d'autres cellules du système immunitaire ou d'attaquer directement des cellules malades. Les lymphocytes T possèdent des récepteurs de surface qui reconnaissent leur antigène spécifique de la même façon que les anticorps. Les lymphocytes T activés sécrètent aussi des cytokines (lymphokines) (Fig. 8.2). Les lymphocytes T, les récepteurs T et les lymphokines sont à la base de la **réponse immunitaire à médiation cellulaire** et sont aussi essentiels à la mise en place de nombreuses phases de la réponse immunitaire à médiation humorale.

Les protéines du récepteur T sont réunies à celles du CD-3 pour former un complexe à la surface du lymphocyte T (T Cell Receptor Complex, complexe TCR ou récepteur T). Au cours du développement, des mécanismes génétiques (mutations somatiques et réarrangements des gènes du récepteur T) produisent la diversité de lymphocytes T nécessaires pour répondre aux différents antigènes. Les cellules qui reconnaissent les propres antigènes de l'individu (" soi ") sont éliminées pendant le développement.

On divise les lymphocytes T en deux groupes selon le type de leur récepteur à l'antigène.
Tous les lymphocytes T en développement possèdent des gènes communs codant pour la production de récepteurs protéiques de surface. A ce stade, on les appelle cellules T germinales. Les récepteurs T possèdent des régions variables qui, comme les anticorps, peuvent se lier à différents antigènes. Les récepteurs sont des arrangements de paires (dimères) de peptides fixant l'antigène. Il existe deux types de récepteurs T (TCR) appelés TCR-1 et TCR-2 :

- les cellules TCR-2+ expriment à la fois des chaînes α et β

Cytokine	Cellules d'origine	Rôle
Facteur stimulant la formation de colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF)	Endothélium, macrophages, lymphocytes T	Prolifération et activation des précurseurs du granulocyte et du monocyte Prolifération de précurseurs de plusieurs lignées
Facteur stimulant la formation de colonies de granulocytes (G-CSF)	Endothélium, monocytes, fibroblastes	Prolifération et maturation des précurseurs du granulocyte
Facteur stimulant la formation de colonies de macrophages (M-CSF)	Endothélium, endomètre, monocytes	Prolifération et activation des précurseurs du monocyte
Facteur cellule souche	Cellules stromales de la moelle, fibroblastes, cellules endothéliales	Prolifération des premiers stades des cellules progénitrices et des cellules déterminées, en synergie avec d'autres cytokines
Erythropoïétine	Rein, foie	Prolifération des précurseurs des lignées rouge et plaquettaire
IL-1	Endothélium, monocytes, fibroblastes	Induction des cellules à entrer en division Induction de production de GM-CSF, G-CSF, M-CSF, IL-3 Libération de neutrophiles par la moelle
IL-2	Lymphocytes T	Prolifération et activation des lymphocytes T, des cellules NK et des monocytes
IL-3	Lymphocytes T	Prolifération des cellules souches aux stades précoce et déterminé, spécialement des mégacaryocytes
IL-5	Lymphocytes T	Prolifération et activation des précurseurs de l'éosinophile et du basophile
IL-6	Monocytes, fibroblastes, lymphocytes T	Induction de la prolifération des cellules souches, en particulier des précurseurs du mégacaryocyte
IL-8	Endothélium, monocytes, fibroblastes	Activation du neutrophile
IL-9	Monocytes	Prolifération des précurseurs du globule rouge et du mastocyte
IL-11	Fibroblastes	Prolifération des précurseurs du monocyte et des progéniteurs précoces et déterminés

Fig. 8.2 Cytokines.
L'une des principales fonctions des lymphocytes T est la production de protéines appelées cytokines (lymphokines), qui permettent les interactions entre les cellules. Les cytokines, cependant, ne sont pas toutes sécrétées par les lymphocytes, mais aussi par d'autres catégories cellulaires qui influencent la croissance et la différenciation des cellules. (IL=Interleukine).

(récepteurs T αβ), et correspondent à environ 90 % des lymphocytes sanguins ;

- les cellules TCR-1+ expriment des chaînes γ et δ (récepteurs T γδ) , et représentent 10 % des lymphocytes circulants. On les retrouve en grande quantité dans les muqueuses.

Les lymphocytes T subissent une maturation dans le thymus.

Les lymphocytes T dérivent de cellules souches des tissus hématopoïétiques du foie et de la moelle osseuse et sont ainsi nommés car ils subissent une maturation dans le thymus (" T " comme Thymus). Ils quittent ensuite cet organe pour coloniser les tissus lymphoïdes spécialisés (ganglions lymphatiques, rate, muqueuse digestive, en particulier).

Les lymphocytes T ont des aspects variés.

L'aspect cytologique des lymphocytes T dépend de leur activité.

Il existe deux types morphologiques de lymphocytes T au repos. La plus grande partie d'entre eux (60 à 90 % des lymphocytes T circulants) sont des **petits lymphocytes**. Ce sont des cellules de 6 à 7 µm de diamètre, avec un cytoplasme à peine visible et un noyau arrondi à chromatine compacte (voir Fig. 7.11a).

En microscopie électronique, ces cellules contiennent un petit amas de lysosomes, appelé **corps de Gall**, associé à une gouttelette lipidique. Cette structure peut être mise en évidence en situation paranucléaire, grâce à des techniques enzymatiques

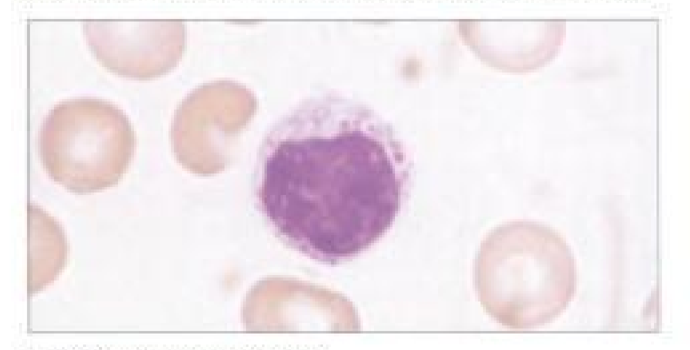


Fig 8.3 Grand lymphocyte à grains.
Frottis sanguin montrant un grand lymphocyte à grains. Notez le noyau plus volumineux que dans un petit lymphocyte et le cytoplasme peu étendu contenant quelques granulations

histochimiques spécifiques des enzymes lysosomales. Le deuxième type de lymphocytes T inactifs est appelé **grand lymphocyte à grains** (Fig. 8.3). Ces cellules, de 7 à 10 µm de diamètre, ont un cytoplasme peu étendu contenant un petit nombre de **granulations azurophiles**.

Les lymphocytes T qui ont été stimulés pour participer à une réaction immunitaire sont plus gros que les cellules inactives et possèdent un cytoplasme basophile un peu plus abondant. Leur noyau est également plus volumineux, avec un aspect convoluté (contrairement aux lymphocytes B), un réseau chromatinien vésiculaire et un nucléole bien visible, reflétant une activité transcriptionnelle de gènes.

Les lymphocytes T sécrétant des lymphokines ont un cytoplasme basophile car riche en réticulum endoplasmique rugueux, et un gros noyau à contour irrégulier.

Les trois sous-types fonctionnels de lymphocytes T sont les lymphocytes T auxiliaires, les lymphocytes T cytotoxiques et les lymphocytes T suppresseurs.

Il existe plusieurs sous-populations de lymphocytes T qui se définissent par l'expression de marqueurs de surface spécifiques et par leur activité fonctionnelle. Les lymphocytes T TCR-2+ se répartissent en trois groupes :

- les **lymphocytes T auxiliaires** (" helper ", TH)
- les **lymphocytes T cytotoxiques** (TC)
- les **lymphocytes T suppresseurs** (TS).

Les lymphocytes T auxiliaires, qui expriment le CD-4, aident d'autres lymphocytes dans leurs fonctions effectrices. Ils stimulent la production d'anticorps par les lymphocytes B et activent les systèmes de défense macrophagiques (voir page 122). Ce type de lymphocytes reconnaît l'antigène lorsqu'il est présenté par des cellules exprimant des molécules de classe II du système majeur d'histocompatibilité.

Les lymphocytes T cytotoxiques, qui expriment le CD-8, peuvent détruire des cellules cibles. Ce type de lymphocytes reconnaît l'antigène lorsqu'il est présenté par des cellules en association avec des molécules de classe I du système majeur d'histocompatibilité.

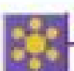
Les lymphocytes T suppresseurs, qui expriment soit le CD-4, soit le CD-8, sont capables d'inhiber la réponse des lymphocytes T auxiliaires et donc de moduler la réponse immunitaire.

Les lymphocytes TCR-1+ n'expriment en général ni le CD-4, ni le CD-8 (quelques-uns peuvent exprimer le CD-8). Ces lymphocytes sont particulièrement nombreux dans les formations lymphoïdes associées aux muqueuses (Mucosa-Associated Lymphoid Tissues, MALT, voir page 134), et possèdent en



INFECTION PAR LE VIRUS HIV ET SYSTÈME IMMUNITAIRE

Le virus HIV-1, responsable du syndrome d'immuno-déficience acquise (SIDA), pénètre dans les cellules qu'il infecte par l'intermédiaire de la molécule CD-4 qui joue le rôle de récepteur au virus. L'un des marqueurs les plus importants de la progression de l'infection dans l'organisme est la diminution des cellules exprimant le CD-4 dans le sang périphérique.



Lymphocytes T auxiliaires

On a pu identifier plusieurs sous-catégories de lymphocytes T auxiliaires en fonction de la cytokine qu'ils sécrètent :

- les lymphocytes THP ne sont pas stimulés et sécrètent de l'Interleukine 2 (IL-2).
- les lymphocytes THO viennent d'être stimulés par un antigène et sécrètent de l'IL-2, de l'IL-4, de l'IL-10 et de l'Interféron γ (IFNγ).
- les lymphocytes TH1 produisent de l'IL-2, de l'IL-3, du GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor) et de l'IFNγ.
- les lymphocytes TH2 produisent de l'IL-3, de l'IL-4, de l'IL-10 et du GM-CSF.
- les lymphocytes THM sont des cellules mémoire inactives qui sécrètent de l'IL-2.

Les lymphocytes auxiliaires peuvent aussi être divisés en deux catégories selon l'expression de molécules CD différentes :

- un sous-type promouvant l'activité des lymphocytes B et T exprime le CD-29 et le CD-45RO.
- un sous-type induisant les lymphocytes à devenir suppresseurs/cytotoxiques exprime le CD-45RA.

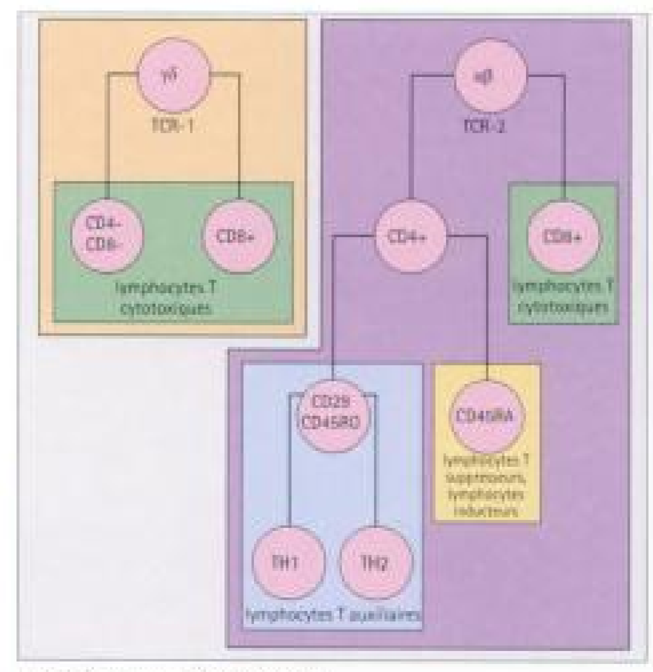
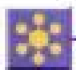


Fig 8.4 Sous-types de lymphocytes T.
Les lymphocytes T peuvent être classés en fonction de leur récepteur T en cellules TCR-1+ et cellules TCR-2+. Les lymphocytes T cytotoxiques, auxiliaires et suppresseurs se différencient par leurs marqueurs de surface.

général des fonctions cytotoxiques. Les relations entre les différentes catégories de lymphocytes T sont schématisées à la figure 8.4.

Les cellules NK (Natural Killer) sont activées pour devenir des cellules cytotoxiques.
Les cellules NK constituent le troisième groupe principal de lymphocytes ; dans le sang périphérique, elles ressemblent aux grands lymphocytes (voir Fig. 8.3). On les trouve également dans la rate. Ce type de cellules peut être activé par l'IL-2, par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique, et peut détruire d'autres cellules (**cytotoxicité médiée par les cellules**). Leur rôle principal est d'éliminer les cellules infectées par des virus et certaines cellules tumorales. Une fois activées, les cellules NK peuvent aussi libérer des cytokines telles l'IL-1 et le GM-CSF pour moduler d'autres réponses immunes.

Les cellules NK peuvent être mises en évidence par des techniques immunochimiques, même si elles n'expriment pas le CD-3 (associé au récepteur T). Elles expriment le CD-16 (récepteur de surface impliqué dans l'activation) et le CD-56 (molécule d'adhésion cellulaire). Beaucoup d'entre elles expriment le CD-2.



Lymphocytes cytotoxiques

Les lymphocytes peuvent être stimulés artificiellement pour augmenter leur niveau d'activité. Lorsque des lymphocytes du sang ou de la rate sont incubés in vitro en présence d'interleukine 2, une population de cellules hautement cytotoxiques se développe. On les appelle " cellules tueuses activées par des lymphokines " (Lymphokine-Activated Killer cells, LAK). On pense qu'elles dérivent des grands lymphocytes à grains qui sont un mélange de cellules TCR-1+, TCR-2+, CD8+ et NK.

Cette technique de stimulation de la réponse immunitaire est utilisée chez des patients cancéreux, dont les propres lymphocytes sanguins sont cultivés en présence d'IL-2, puis leur sont réinjectés, avec l'espoir qu'ils développent une immunité contre leur maladie et que les cellules LAK détruisent les cellules cancéreuses.



LES LYMPHOCYTES

- sont de trois types principaux : lymphocytes T, lymphocytes B et cellules NK
- il existe deux aspects morphologiques de lymphocytes au repos : les petits lymphocytes et les grands lymphocytes à grains
- les différents types de cellules lymphoïdes sont identifiés par des techniques immunochimiques qui détectent des marqueurs de surface spécifiques
- les lymphocytes B se transforment en plasmocytes et sécrètent des immunoglobulines
- les lymphocytes T ont plusieurs fonctions : lymphocytes T cytotoxiques, lymphocytes T auxiliaires, lymphocytes T suppresseurs
- les cellules NK sont avant tout des cellules cytotoxiques

MACROPHAGES ET CELLULES DENDRITIQUES

Les macrophages et les cellules dendritiques font partie du système des phagocytes mononucléés.
Les macrophages et les cellules dendritiques dérivent des monocytes (voir page 105) et sont localisés dans les tissus où ils peuvent prendre divers aspects morphologiques lors de leur différenciation en cellules effectrices spécialisées :

- ces cellules peuvent se destiner principalement à la phagocytose (macrophages tissulaires résidents ou histiocytes) ;
- ces cellules peuvent être stimulées par des lymphokines produites par les lymphocytes T pour sécréter des cytokines qui contrôlent les réponses immunitaires cellulaires locales ;
- ces cellules peuvent enfin jouer un rôle spécialisé dans la surveillance immunitaire (cellules dendritiques présentatrices d'antigène, CPAg).

Les cellules s'adaptent à la phagocytose ou au stockage de matériel en prenant une forme arrondie avec des pseudopodes courts et massifs. Elles contiennent un grand nombre de lysosomes (Fig. 8.5).

Les macrophages de type sécréteur sont de grandes cellules, avec un abondant cytoplasme coloré en rose, à cause de l'importance de l'appareil de Golgi et du réticulum endoplasmique lisse. Ces cellules sont rares dans les tissus normaux mais elles jouent un rôle important dans les réponses immunitaires à médiation cellulaire T. Elles sont appelées cellules épithélioïdes en raison

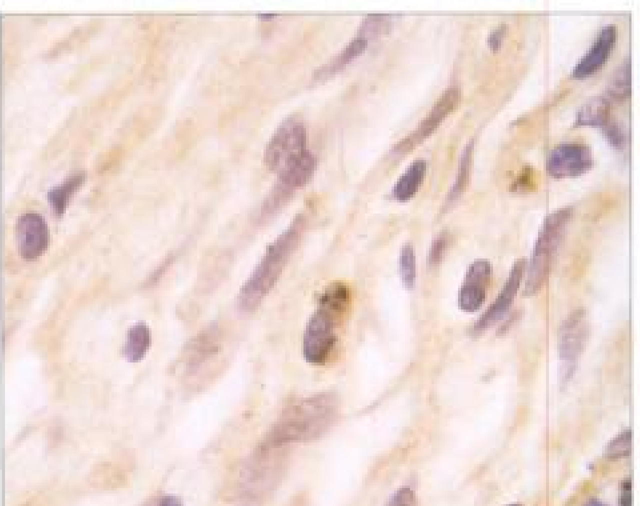


Fig. 8.5 Macrophages.
Les macrophages sont particulièrement abondants dans le tissu de soutien collagène lâche que l'on retrouve dans la plupart des organes. A ce niveau, leur activité macrophagique est majeure, comme en témoigne leur richesse en lysosomes. Dans les coupes colorées à l'H.E., les macrophages " normaux " sont peu apparents mais on peut les mettre en évidence par coloration histochimique de la phosphatase acide ou par coloration immuno-histochimique des enzymes lysosomales, comme ici.

de leur ressemblance grossière avec des cellules épithéliales.

Les cellules présentant l'antigène (CPAg) sont caractérisées par de longs prolongements cytoplasmiques ramifiés et un faible contenu en enzymes lysosomales.

On désigne souvent l'ensemble des macrophages tissulaires résidents, des macrophages sécréteurs, des cellules épithélioïdes, des CPAg et des monocytes sanguins, sous le nom de système des phagocytes mononucléés.

Les macrophages sont largement répandus dans la plupart des tissus.

La morphologie des macrophages varie selon leur localisation et leur fonction.

On trouve des macrophages spécialisés dans le poumon (macrophages alvéolaires, voir page 170), le foie (cellules de Kupffer, voir Fig. 12.3), le cerveau (cellules de la microglie, voir Fig. 6.16) et la peau (cellules de Langerhans, voir Fig. 18.9).

Les macrophages sont abondants dans les organes spécialisés du système immunitaire et dans le tissu de soutien fibrocollagène lâche que l'on retrouve dans la plupart des régions de l'organisme (Fig. 8.5).

La plupart des cellules présentant l'antigène sont des macrophages d'un type spécial.

Les cellules présentant l'antigène (CPAg) phagocytent les substances antigéniques, les fragmentent et les présentent aux lymphocytes.

La plupart dérivent des monocytes et expriment des marqueurs de la lignée leucocytaire (antigène leucocytaire commun). Certaines cellules ne dérivant pas des monocytes peuvent également assurer la fonction de présentation de l'antigène, comme par exemple les cellules folliculaires dendritiques des ganglions lymphatiques.

Les CPAg ont de fins prolongements cytoplasmiques ramifiés qui augmentent la surface de la membrane plasmique interagissant avec les autres cellules et les antigènes, ce qui leur a valu le nom de cellules dendritiques présentant l'antigène (voir Fig. 8.6).

Leur pinocytose est active, mais elles sont pauvres en enzymes lysosomales, contrairement aux cellules dérivées des monocytes spécialisées dans la phagocytose.

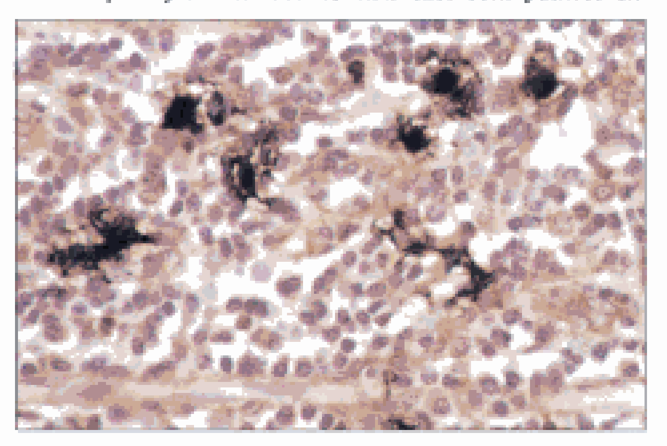


Fig. 8.6 Cellules dendritiques présentant l'antigène.
Prolongements ramifiés des cellules dendritiques présentant l'antigène, dans la zone paracorticale d'un ganglion lymphatique. Cette coupe est colorée par une méthode immunohistochimique (marquage à la peroxydase) qui met en évidence une protéine spécifique de ce type cellulaire.

Elles expriment de nombreuses molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (HLA-DR), nécessaires pour « présenter » les nouveaux antigènes aux lymphocytes T. Les cellules folliculaires dendritiques, en revanche, présentent l'antigène aux lymphocytes B et n'expriment pas les molécules de classe II du système majeur d'histocompatibilité.

Les cellules entrant dans le groupe des CPAg sont les suivantes :

- les cellules de Langerhans de la peau ;
- les cellules réticulaires dendritiques des ganglions lymphatiques ;
- les cellules folliculaires dendritiques ;
- les cellules dendritiques interstitielles des tissus de soutien de la plupart des organes ;
- les cellules sanguines membraneuses, qui seraient des formes circulantes de CPAg dendritiques, en transit entre deux tissus ;
- les cellules de la microglie du système nerveux central (voir Fig. 6.16).

Malgré leurs caractères communs, chacun de ces types cellulaires possède un micro-environnement spécialisé et porte des récepteurs de surface et des protéines légèrement différents, qui lui permettent de présenter correctement l'antigène, quelle que soit sa localisation. Ce groupe de cellules joue le rôle principal dans la présentation de l'antigène, mais d'autres types cellulaires ont également cette fonction, en particulier les macrophages non spécifiques.



LA RÉPONSE IMMUNITAIRE

- se produit dans les tissus spécialisés et les organes du système immunitaire, en particulier ganglions lymphatiques et rate
- est initiée par la rencontre entre un antigène et des lymphocytes, et fait habituellement intervenir des CPAg
- active les lymphocytes pour qu'ils prolifèrent; certains se différencient en lymphocytes mémoire (B ou T), capables de répondre rapidement par prolifération et activation, en cas de réexposition à l'antigène

MOELLE OSSEUSE

La moelle osseuse, d'où proviennent les précurseurs des lymphocytes B et T et des macrophages, est décrite en détail dans le Chapitre 7.

THYMUS

Le thymus est le lieu de maturation des lymphocytes T.

Le thymus est l'organe où les lymphocytes immunologiquement « vierges », issus de la moelle osseuse, se différencient en lymphocytes T matures. Au cours de ce processus, le système immunitaire distingue le « soi » (self) des antigènes étrangers,

et établit une tolérance au “ soi ”.

Le thymus est aussi un organe endocrine sécrétant des hormones et d'autres facteurs solubles qui, non seulement, contrôlent la production, la différenciation et la maturation des lymphocytes T dans le thymus, mais aussi assurent la régulation de leurs fonctions et de leurs interactions dans les tissus périphériques.

Le thymus est le premier organe lymphoïde à se développer. Il naît de l'endoderme et de petits éléments ectodermiques issus de chaque côté de l'aile ventrale de la troisième poche pharyngienne.

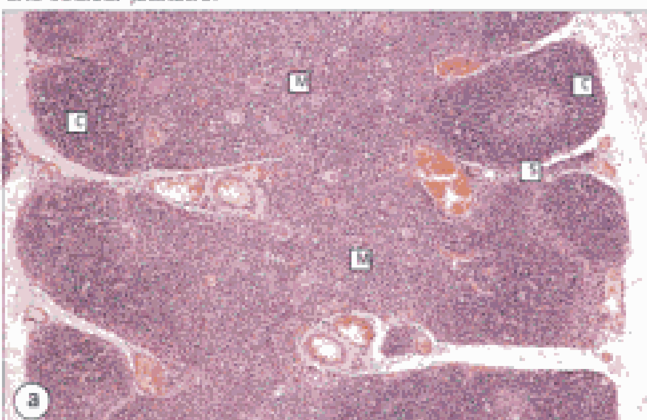
Le thymus est un organe mou, lobulé, situé dans la partie antéro-supérieure du médiastin.

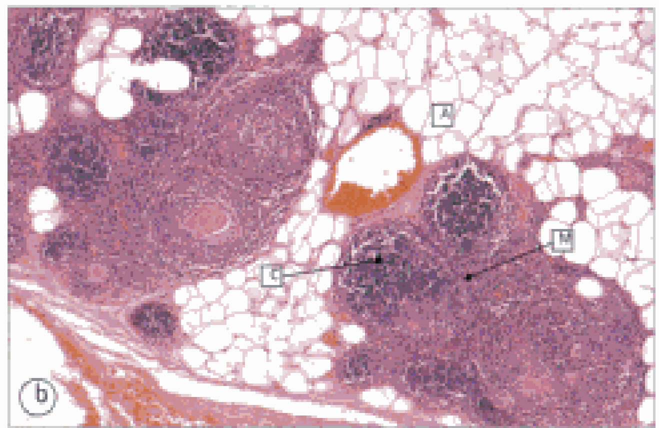
À la naissance, il est de couleur gris rosé et pèse 10 à 15 g. Il atteint 30 à 40 g à la puberté et subit ensuite une involution progressive et une infiltration adipeuse importante, lui donnant une couleur jaunâtre.

Chez l'enfant, le parenchyme thymique est divisé en un cortex externe, riche en cellules, et une medulla centrale peu colorable. Le cortex est divisé en lobules irréguliers de 0,5 à 2 mm de diamètre, entourés de minces cloisons issues d'une capsule fibrocollagène lâche, et s'étendant jusqu'à la jonction cortico-médullaire. La medulla, plus pauvre en cellules, forme une zone centrale continue. Le thymus contient des épithéliocytes, des lymphocytes, et des macrophages (Fig. 8.7).

Les épithéliocytes thymiques sont de vraies cellules épithéliales.

Les épithéliocytes constituent la trame réticulée du thymus et sont dotés de propriétés ultrastructurales et immunologiques bien particulières. On peut distinguer au moins quatre types cellulaires portant des antigènes différents : les cellules corticales sous-capsulaires, corticales internes, médullaires et les corpuscules de Hassall.





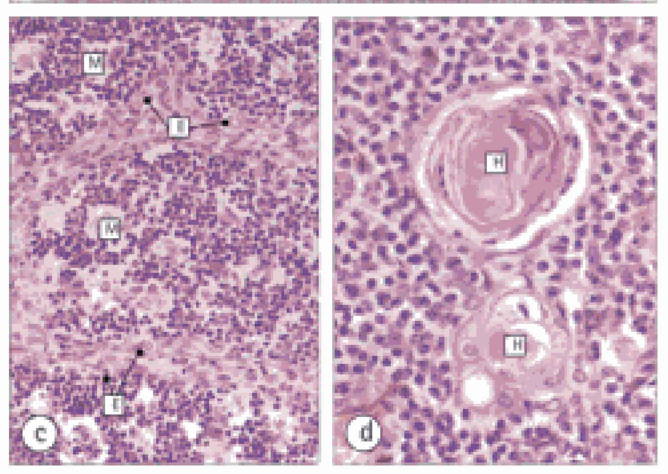


Fig. 8.7 Thymus.

ⓐ Chez l'enfant, le cortex (C) du thymus, entouré de tissu adipeux médiastinal, est divisé en lobules par des septa de fibres de collagène (S). La medulla (M) est moins riche en cellules que le cortex.

ⓑ Chez l'adulte, le thymus involue, avec remplacement progressif du tissu thymique par du tissu adipeux (A). La division entre cortex (C) et medulla (M) est encore apparente.

ⓒ La caractéristique principale du cortex thymique est sa richesse en lymphocytes qui y sont très entassés. Leur taille est variable selon leur degré d'activation. La plupart d'entre eux, sinon la totalité, est au contact direct des épithéliocytes (E) qui sont disséminés dans toute la glande et forment une charpente de soutien. Ces épithéliocytes sont difficiles à distinguer dans la masse des cellules lymphoïdes, mais ils sont bien visibles autour des vaisseaux sanguins qui pénètrent dans la glande. De nombreux macrophages (M), dispersés dans le cortex, contiennent les débris phagocytés des lymphocytes éliminés.

ⓓ La caractéristique principale de la medulla thymique est sa composante épithéliale, les cellules ayant un noyau clair, volumineux et un cytoplasme éosinophile. La densité des lymphocytes est moindre que dans le cortex. La plupart de ces lymphocytes sont des lymphocytes T, probablement en route vers la circulation générale. Les corpuscules de Hassall (H) dérivent des épithéliocytes qui apparaissent pendant la vie foetale, puis de façon continue ensuite. Le processus débute par l'hypertrophie d'un seul épithéliocyte médullaire qui dégénère progressivement par la suite. Cette dégénérescence se caractérise par une désintégration du noyau et une augmentation de l'éosinophilie du cytoplasme. Des vacuoles apparaissent dans le cytoplasme entourant les débris nucléaires. Ce processus s'étend aux cellules épithéliales avoisinantes qui forment des lamelles concentriques autour d'une masse centrale qui devient hyaline. Le diamètre des corpuscules de Hassall peut atteindre 100 µm. Ils peuvent également dégénérer, avec infiltration de lymphocytes, de macrophages et de polynucléaires éosinophiles, ou contenir des formations kystiques et des calcifications.

Sous la **capsule**, les épithéliocytes forment une couche continue qui s'enfonce profondément dans le thymus, en suivant les septa et les vaisseaux afférents et efférents.

Dans le **cortex**, leur structure est spongieuse, formant un large réseau d'espaces colonisés par des lymphocytes (voir Fig. 8.7c).

Dans la **medulla**, des lames d'épithéliocytes convergent pour former une structure plus grossière et plus compacte, avec de petits interstices contenant beaucoup moins de lymphocytes.

Profondément dans la medulla, les épithéliocytes forment des cordons épais et des spirales, dont certains contiennent des structures lamellaires (**corpuscules de Hassall**, voir Fig. 8.7d) .

Les épithéliocytes thymiques, faciles à identifier dans la medulla, ont un noyau peu coloré, ovale, et un cytoplasme éosinophile. Dans le cortex, en revanche, leurs prolongements cytoplasmiques minces les rendent difficiles à observer dans la masse des lymphocytes.

Au microscope électronique, on peut voir qu'ils contiennent des desmosomes (voir Fig. 3.11) réunissant des cellules adjacentes et des faisceaux de filaments intermédiaires (cytokératine).

Dans le cortex, les épithéliocytes sont en contact étroit avec les lymphocytes thymiques ; on les appelle cellules nourricières.

Dans la plus grande partie du cortex thymique, les épithéliocytes sont en contact étroit avec les lymphocytes et les entourent complètement par des replis profonds de leur membrane plasmique. Décrits comme les **cellules nourricières thymiques**, on pense que les épithéliocytes éliminent les lymphocytes T immatures qui reconnaissent les antigènes du "soi". Les épithéliocytes provoquent aussi la différenciation des lymphocytes T, leur prolifération et la maturation de sous-populations lymphocytaires. De plus, ils sécrètent des hormones ainsi que d'autres substances qui assurent la régulation de la maturation des lymphocytes T et leur prolifération dans le thymus et les autres organes lymphoïdes.

Les lymphocytes thymiques sont des lymphocytes T en cours de différenciation.

La plupart des lymphocytes thymiques sont des lymphocytes T à des stades différents de différenciation. On trouve aussi de rares lymphocytes B. On utilise souvent le terme de thymocytes comme terme générique pour les lymphocytes thymiques, mais il devrait en toute rigueur être réservé aux lymphocytes T immatures.

Des clones de lymphocytes T sont produits par division cellulaire dans la partie externe du cortex thymique et subissent une maturation, au fur et à mesure qu'ils gagnent la partie profonde du cortex, vers la medulla.

Dans la medulla, les lymphocytes T en cours de maturation pénètrent dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques pour rejoindre le pool de lymphocytes T circulants. Ils colonisent ensuite les tissus lymphoïdes périphériques où ils achèvent leur maturation.

On pense que seule une minorité de lymphocytes produits dans le thymus arrivent à maturité. Ce sont les clones de lymphocytes T capables de reconnaître des antigènes étrangers. Il semble que le reste des lymphocytes, qui reconnaissent les antigènes du " soi ", est éliminé. Ce mécanisme est à l'origine de la tolérance immunologique.

Le thymus possède une riche vascularisation permettant la migration des cellules lymphoïdes.

Le thymus reçoit son sang artériel de nombreuses petites branches des artères thoracique interne et thyroïdienne inférieure qui pénètrent dans le thymus principalement par les septa interlobulaires.

Dans la région de la jonction cortico-médullaire, les vaisseaux donnent naissance à de petites artérioles radiales et à des anses capillaires irrigant le cortex et la medulla.

Les capillaires du cortex sont recouverts d'un endothélium continu (voir Chapitre 9), tandis que celui des capillaires de la medulla et des septa peut être fenêtré.

Au niveau de la jonction cortico-médullaire, lieu de la migration des lymphocytes dans le thymus, les veinules post-capillaires ont un endothélium plus haut.

Les veines suivent le trajet des artères dans les septa, certaines constituant un plexus dans la capsule. Elles forment ensuite les veines thymiques qui rejoignent le tronc brachio-céphalique gauche et les veines thoracique interne et thyroïdienne inférieure.

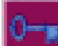
Le thymus ne reçoit aucun vaisseau lymphatique afférent, mais la medulla et la région cortico-médullaire donnent naissance à des lymphatiques efférents qui suivent le trajet des artères et des veines.

Le thymus involue après la puberté.

Le thymus atteint son poids maximal à la puberté et régresse ensuite. A un âge avancé, il peut même devenir indiscernable. La glande thymique est progressivement remplacée par du tissu adipeux (infiltration graisseuse) et son contenu en lymphocytes diminue.

L'infiltration graisseuse débute dès la naissance, puis s'accélère après la puberté. Le nombre d'adipocytes augmente dans le compartiment périvasculaire, au début surtout dans les septa, d'abord au niveau du cortex, ensuite dans la medulla (voir Fig. 8.7b).

La diminution du nombre de lymphocytes commence à un an et continue ensuite à une vitesse constante, indépendante de la puberté. Il en résulte un collapsus progressif de la trame spongieuse d'épithéliocytes qui toutefois persiste, de sorte que les cordons d'épithéliocytes restent visibles au microscope même dans les reliquats thymiques les plus atrophiques. Ces cellules continuent probablement à sécréter des hormones thymiques jusqu'à un âge avancé.Malgré la diminution progressive de leur nombre au cours de l'involution thymique, les lymphocytes continuent à se différencier et à proliférer, maintenant ainsi l'apport de lymphocytes T au cours de la vie.



LE THYMUS

- a pour fonction d'assurer le développement et la maturation des lymphocytes T
- est constitué de cellules lymphoïdes, de cellules épithéliales thymiques, de macrophages et de cellules de soutien
- comprend un cortex et une medulla
- régresse après la puberté

GANGLIONS LYMPHATIQUES

Les ganglions lymphatiques sont un lieu important pour l'initiation de la réponse immunitaire.

Les ganglions lymphatiques sont de petits organes qui se disposent en amas ou en chaînes, aux sites de convergence des vaisseaux lymphatiques drainant une région anatomique. On les trouve par exemple dans le cou, les aisselles, les creux inguinaux et la région para-aortique. Ils ont deux fonctions principales :

- les phagocytes des ganglions agissent comme des filtres non spécifiques pour les substances particulaires, telles les micro-organismes et le carbone par exemple, les empêchant d'atteindre la circulation générale ;
- les ganglions facilitent les interactions entre lymphocytes, nouveaux antigènes et CPAg, à l'interface entre la lymphe et le sang. Au cours d'une réponse immunitaire, un petit nombre de lymphocytes reconnaît au départ un antigène, puis le ganglion facilite la prolifération des lymphocytes ainsi activés, ce qui amplifie la réponse immunitaire (formation de clones de lymphocytes).

Lorsqu'il est peu actif, le ganglion n'a que quelques millimètres de longueur, mais sa taille peut augmenter de façon importante lors des réponses immunitaires.

On distingue trois types de cellules dans le ganglion lymphatique : les cellules lymphoïdes, les cellules immunologiques accessoires, et les cellules du stroma immunologiquement inactives.

Les **cellules lymphoïdes** des ganglions lymphatiques comprennent tous les types de lymphocytes et leurs dérivés. La plupart des lymphocytes pénètrent dans le ganglion par voie sanguine, quelques-uns par voie lymphatique (lymphe drainant les tissus).

Les **cellules immunologiques** accessoires incluent divers macrophages, y compris ceux qui phagocytent l'antigène, le digèrent, le présentent et remplissent des fonctions d'effecteurs non spécifiques.

Les **cellules du stroma** immunologiquement inactives comprennent les cellules endothéliales lymphatiques et vasculaires, ainsi que les fibroblastes qui synthétisent la charpente du stroma réticulaire. De nombreuses cellules endothéliales sont très spécialisées dans les interactions avec les cellules lymphoïdes.

Chaque ganglion est divisé en plusieurs compartiments fonctionnels.

Le ganglion lymphatique est un organe en forme de haricot, avec une capsule riche en fibres de collagène d'où partent des travées fibreuses qui s'étendent dans le ganglion pour former une charpente de soutien.

Plusieurs vaisseaux lymphatiques afférents pénètrent dans le ganglion par sa face convexe alors qu'un seul vaisseau lymphatique efférent le quitte au niveau du hile, pour véhiculer la lymphe en aval, vers des vaisseaux lymphatiques collecteurs plus volumineux. A leur tour, ces vaisseaux se déversent dans des ganglions lymphatiques plus proximaux ou dans des chaînes ganglionnaires, avant de gagner le système vasculaire sanguin par le canal thoracique ou la grande veine lymphatique droite.

Il existe, dans les ganglions lymphatiques, trois compartiments fonctionnels (Fig. 8.9) :

- un réseau de **sinus lymphatiques** bordés par un endothélium en continuité avec les lumières des vaisseaux lymphatiques afférents et efférents ;
- un réseau de petits vaisseaux sanguins comprenant des veinules post-capillaires spécialisées par lesquelles les lymphocytes circulants pénètrent dans les ganglions ;
- un compartiment parenchymateux composé d'un cortex superficiel, d'une zone paracorticale et d'une medulla.

La structure du ganglion lymphatique est maintenue par une trame de fibres de réticuline (voir page 51) liées aux travées fibreuses. La densité de ces fibres est maximale dans le compartiment parenchymateux, mais quelques-unes traversent le compartiment lymphatique. A ce niveau, elles sont complètement entourées de cellules endothéliales.

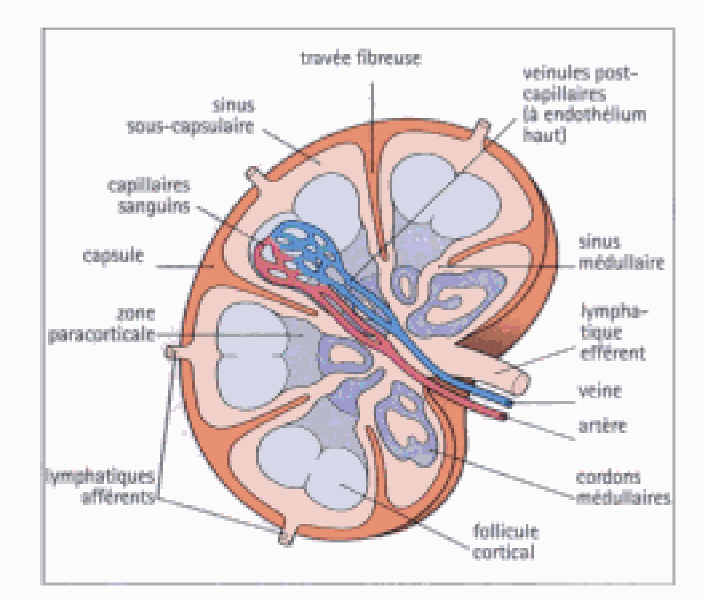


Fig. 8.8 Structure d'un ganglion lymphatique.
Le ganglion lymphatique, en forme de haricot, présente un hile par lequel pénètrent les vaisseaux sanguins et sort le vaisseau lymphatique efférent. Il est entouré d'une capsule.

Les vaisseaux lymphatiques pénètrent par la face convexe du ganglion et se déversent dans le système des sinus sous-capsulaires et médullaires.

Le parenchyme ganglionnaire est divisé en cortex, zone paracorticale et medulla. Les structures les plus importantes du cortex sont les follicules lymphoïdes.

Les sinus lymphatiques transportent la lymphe à travers le ganglion.

Les vaisseaux lymphatiques afférents se déversent dans un grand sinus sous-capsulaire situé à la périphérie du ganglion. La lymphe se dirige ensuite vers la medulla par des sinus corticaux, à travers la masse de cellules corticales.

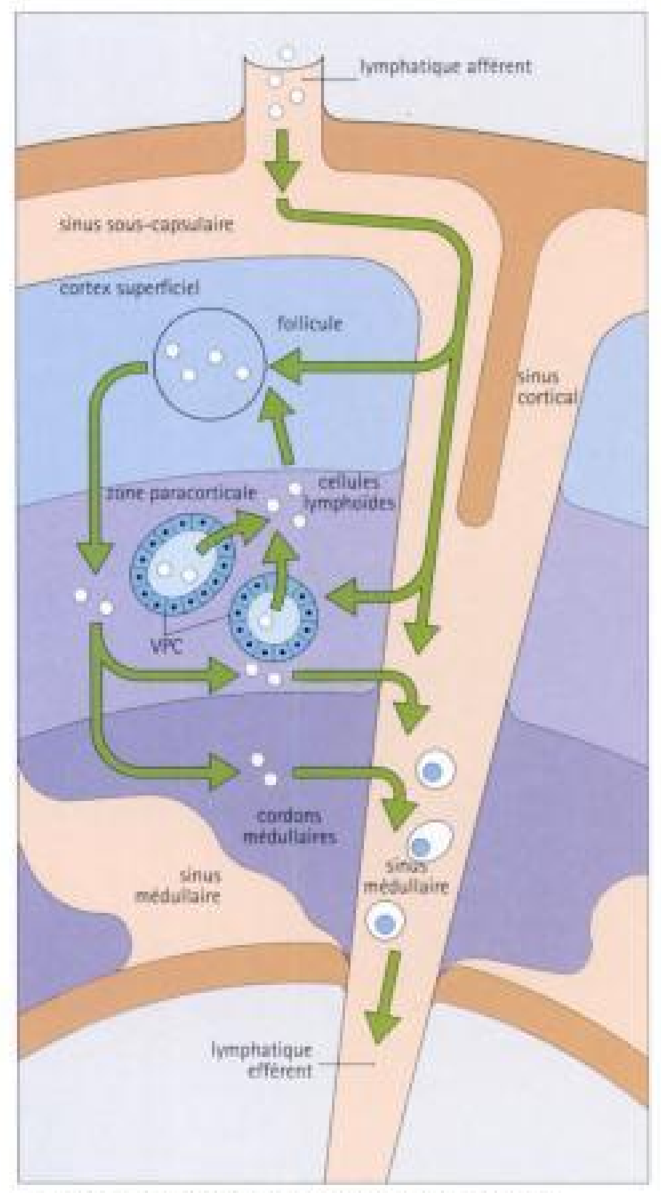


Fig. 8.9 Compartiments fonctionnels du ganglion lymphatique.
Les antigènes, les cellules accessoires et des lymphocytes pénètrent dans le ganglion lymphatique par les vaisseaux lymphatiques afférents qui se déversent dans le sinus sous-capsulaire, puis dans les sinus corticaux. Ils peuvent ensuite gagner le cortex superficiel (composé de couches diffuses de lymphocytes T) ou demeurer dans le sinus et quitter le ganglion par le vaisseau lymphatique efférent.

La majorité des lymphocytes qui pénètrent dans le ganglion sont issus du sang, via les veinules post-capillaires (VPC). Celles-ci sont revêtues d'un endothélium particulier qui porte des récepteurs permettant de guider les lymphocytes.

Dans la medulla, la structure prédominante est un réseau de canaux lymphatiques interconnectés, les sinus médullaires, qui convergent vers le vaisseau lymphatique efférent du hile.

A l'examen histologique, on ne voit que les canaux les plus gros du compartiment lymphatique. Les sinus corticaux sont généralement difficiles à voir en raison de leur forme très contournée et de leurs nombreuses extensions fines qui pénètrent dans la masse cellulaire du cortex.

Le revêtement de cellules endothéliales des sinus, extrêmement mince et peu colorable, est presqu'impossible à identifier par les méthodes ordinaires de microscopie optique.

L'irrigation sanguine du ganglion lymphatique constitue la principale voie d'entrée des lymphocytes dans le ganglion.

L'irrigation sanguine satisfait aussi les besoins métaboliques du ganglion. Une ou plusieurs petites artères pénètrent dans le ganglion par le hile et se divisent ensuite dans la medulla en rameaux qui donnent naissance à un réseau capillaire correspondant aux follicules du cortex et à la zone paracorticale.

Dans la zone paracorticale, les veinules post-capillaires (voir Chapitre 9) ont un endothélium cubique, portant des récepteurs spécialisés (récepteurs de guidage pour les lymphocytes) qui sont reconnus par les lymphocytes circulants. Ces récepteurs facilitent le passage des lymphocytes du sang dans le ganglion. On désigne souvent les veinules post-capillaires sous le nom de **veinules à endothélium haut**.

Il ne semble pas que les vaisseaux sanguins du cortex superficiel et des cordons médullaires soient spécialisés, ni qu'ils permettent la sortie des lymphocytes.

Les petites veines qui drainent le ganglion le quittent au niveau du hile.

Le cortex superficiel du ganglion contient de gros agrégats sphériques de lymphocytes appelés follicules lymphoïdes.

Certains de ces follicules (follicules primaires) se colorent uniformément. Cependant, la plupart des follicules réagissant à un antigène ont un centre germinatif beaucoup moins coloré : ce sont les **follicules secondaires**.

Les lymphocytes des follicules sont surtout des lymphocytes B, mais il existe aussi quelques lymphocytes T auxiliaires, quelques macrophages et quelques cellules accessoires.

Les cellules prédominant dans les follicules sont des lymphocytes B.

Les lymphocytes B pénètrent dans le ganglion par les veinules post-capillaires de la zone paracorticale et en quelques heures peuvent gagner la partie superficielle du cortex. S'ils sont activés, ils prolifèrent et restent relativement longtemps dans le ganglion lymphatique, sous forme de lymphocytes mémoire ou de plasmocytes. A l'inverse, en l'absence d'activation, ils regagnent la circulation générale, après quelques heures, par le vaisseau lymphatique efférent.

Les follicules primaires contiennent surtout des lymphocytes B immatures et quelques lymphocytes mémoire. Les follicules secondaires contiennent des petits lymphocytes B immatures

en périphérie et, dans leurs centres germinatifs, des lymphocytes B activés.

Il est possible d'identifier plusieurs stades de maturation des lymphocytes B dans les follicules (Fig. 8.10). Les lymphocytes B activés prolifèrent et se différencient, produisant ainsi une population plus nombreuse de lymphocytes identiques, reconnaissant le même antigène.

Les lymphocytes B activés du centre germinatif sont appelés collectivement **centrocytes**. Ils sont caractérisés par un noyau clair et un cytoplasme plus abondant. Ils sont moins nombreux que les petits lymphocytes B folliculaires plus périphériques constituant un manteau. On explique ainsi la plus faible affinité des centres germinatifs pour les colorants.

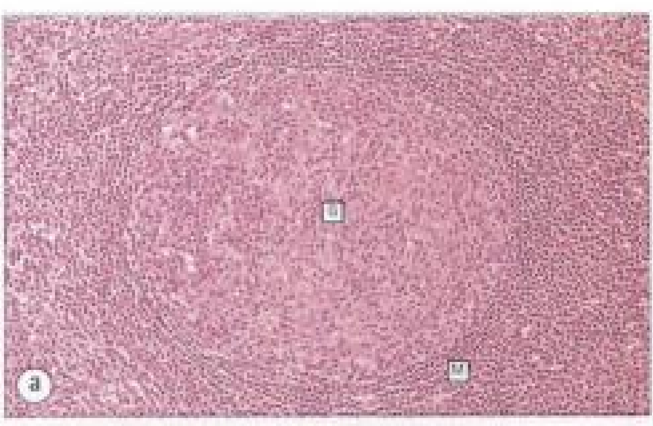
La prolifération et la différenciation des plasmocytes sécrétant des anticorps résulteraient d'une interaction entre les lymphocytes T et B dans la zone paracorticale, les plasmocytes migrant alors directement vers les cordons médullaires, où ils sont bien situés pour sécréter des anticorps dans la lymphe efférente.

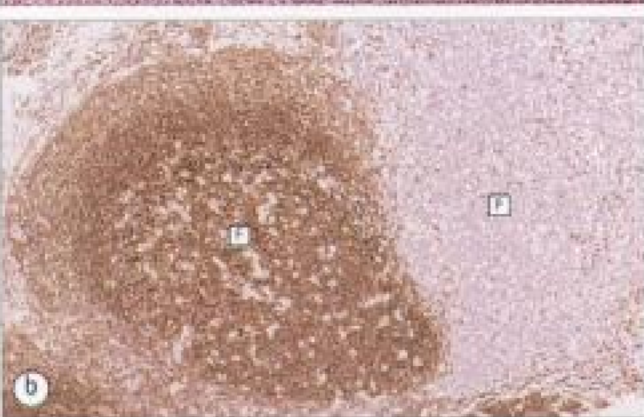
Des cellules accessoires du cortex superficiel sont impliquées dans la transformation de l'antigène.

On trouve plusieurs types de cellules immunes accessoires dans la partie superficielle du cortex ; issues de la moelle osseuse, elles gagnent le ganglion lymphatique avec la lymphe afférente. Elles semblent jouer un rôle dans la fragmentation de l'antigène. Cela est également vrai des cellules accessoires de la zone paracorticale et de la medulla.

Les principales cellules accessoires du cortex superficiel sont :

- les **macrophages des sinus** qui sont des phagocytes très actifs des sinus sous-capsulaires et corticaux ;
- les **cellules membraneuses**, ainsi nommées à cause de leur aspect membraneux en microscopie électronique à balayage. Elles sont surtout situées dans les sinus sous-capsulaires ;
- **les macrophages à corps colorables**, qui doivent leur nom aux débris cellulaires qu'ils contiennent. On les trouve





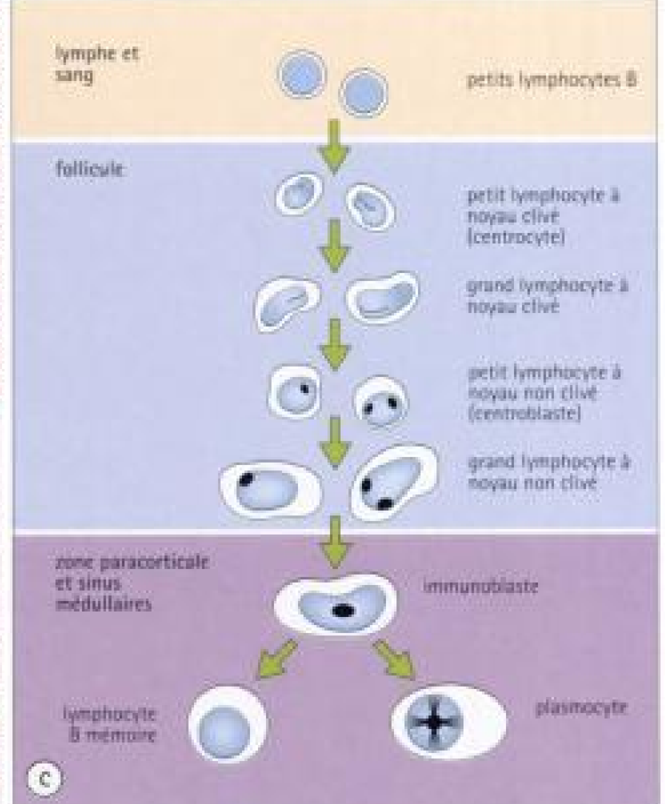


Fig. 8.10 Lymphocytes B folliculaires.
ⓐ Follicule secondaire coloré à l'H.E., contenant principalement des lymphocytes B. De petits lymphocytes B immatures et quelques lymphocytes T forment la zone sombre du manteau (M), tandis que le centre germinatif (G), plus pâle, renferme des lymphocytes B à différents stades de maturation. Les follicules secondaires contiennent également des cellules accessoires (voir Fig. 8.11) mais difficilement visibles à ce grossissement.
ⓑ Coupe du cortex d'un ganglion lymphatique, colorée par une méthode immunochimique utilisant un anticorps dirigé contre les lymphocytes B. Le follicule (F) est intensément coloré en brun, étant constitué de lymphocytes B. La zone paracorticale (P), riche en lymphocytes T, n'est pas colorée.
ⓒ La maturation des lymphocytes B (de petits lymphocytes B immatures se divisent en réponse à un antigène spécifique) s'accompagne de modifications morphologiques.

Le petit lymphocyte se transforme d'abord en centrocyte, avec un noyau clivé, puis en centroblaste. Ce dernier augmente de taille, quitte le follicule et migre dans la zone paracorticale et les sinus médullaires sous forme d'un immunoblaste. Finalement, il se différencie en plasmocyte ou en lymphocyte B mémoire.

dans les centres germinatifs, et ils renferment une grande quantité d'enzymes lysosomales ;

- les **macrophages de la zone marginale** qui sont des phagocytes de morphologie hétérogène, situés dans l'interstitium folliculaire, immédiatement au-dessous des sinus sous-capsulaires ;
- les **cellules folliculaires dendritiques** qui ont de nombreux prolongements cytoplasmiques fins, ramifiés, recouverts d'une substance dense aux électrons. Ces cellules retiennent l'antigène à leur surface pendant plusieurs mois. Elles présentent directement l'antigène aux lymphocytes B et, contrairement aux autres types de CPAg, n'expriment pas de molécules de classe II du système majeur d'histocompatibilité.

Ces cellules immunologiques accessoires ne peuvent être distinguées sur les coupes colorées à l'H.E., mais peuvent l'être avec des méthodes immunochimiques qui font appel à des marqueurs spécifiques (Fig. 8.11).

Les principales cellules de la zone paracorticale sont des lymphocytes T.

Les cellules de la zone paracorticale sont des lymphocytes et des cellules accessoires qui entrent et sortent constamment de cette région.

Les lymphocytes T prédominent dans la zone paracorticale (Fig. 8.12) ; ils pénètrent dans le ganglion par les veinules post-capillaires et le quittent, 6 à 18 heures plus tard, par le vaisseau lymphatique efférent.

Lorsqu'ils sont activés, les lymphocytes T augmentent de taille pour devenir des lymphoblastes. Ces derniers prolifèrent pour produire des clones de lymphocytes T activés.

Lors d'une réponse immune avec participation prédominante des lymphocytes T, la zone paracorticale peut s'étendre dans la medulla, produisant ce qu'on nomme une réaction paracorticale.

Les lymphocytes T activés gagnent ensuite le sang, puis les tissus périphériques où ils exercent la majeure partie de leur activité.

Les cellules accessoires de la zone paracorticale sont des cellules présentant l'antigène.

Les cellules interdigitées sont prédominantes dans la zone paracorticale et constituent une forme de CPAg dendritiques, tirant leur nom de leurs nombreux prolongements cytoplasmiques qui s'entremêlent avec ceux des autres cellules. Ces prolongements cytoplasmiques établissent aussi de nombreux contacts avec d'autres types cellulaires voisins.

On trouve aussi des macrophages dans la région paracorticale ; leur cytoplasme est souvent rempli de lipides (probablement des membranes plasmiques phagocytées) et de débris nucléaires.

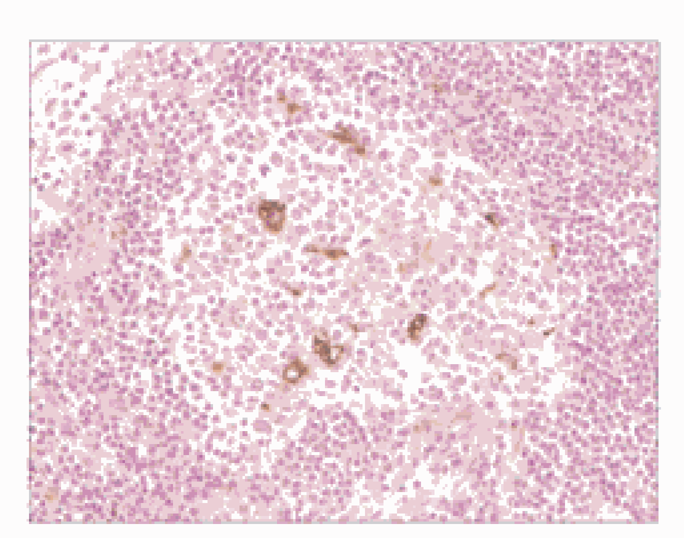
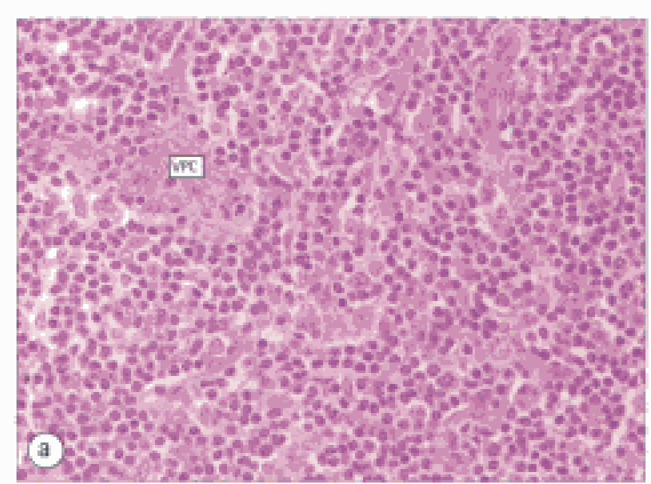


Fig. 8.11 Cellules accessoires du follicule.
Les cellules accessoires du follicule sont difficilement visibles sur des coupes colorées à l'H.E. mais on peut utiliser des méthodes immunohistochimiques. Ici, les macrophages sont colorés en brun par réaction spécifique avec une enzyme lysosomale, la cathepsine D.



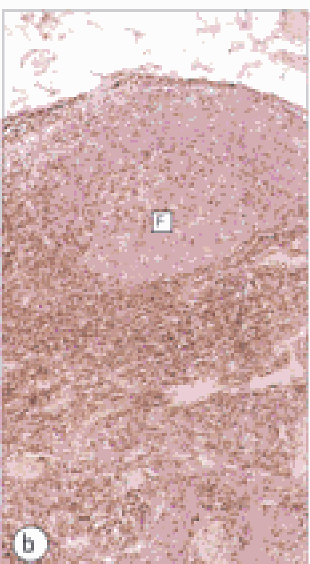


Fig. 8.12 Zone paracorticale.
ⓐ Coupe de la zone paracorticale d'un ganglion lymphatique montrant des couches de lymphocytes T dont la morphologie varie de petits lymphocytes inactifs à de grands lymphocytes qui sont des lymphocytes T en train de proliférer. Les veinules post-capillaires (VPC), à endothélium haut, sont très visibles, contrairement aux cellules accessoires même à fort grossissement.
ⓑ Ganglion lymphatique coloré à l'aide d'un anticorps dirigé contre les lymphocytes T. La zone paracorticale, riche en lymphocytes T, se colore en brun, tandis que la zone adjacente folliculairew (F), composée de lymphocytes B, n'est pas colorée.

La medulla du ganglion lymphatique est constituée d'une série de sinus séparant des cordons cellulaires.

La medulla contient principalement :

- des cordons médullaires riches en cellules ;
- de larges sinus médullaires (séparant les cordons médullaires) dans lesquels transite la lymphe venue du cortex avant d'atteindre le hile ;
- de plus gros vaisseaux sanguins et les travées fibreuses qui les soutiennent.

Comme dans le cortex, le compartiment interstitiel de la medulla est soutenu par une charpente de fibres de réticuline dont quelques-unes traversent les sinus.

La medulla contient des plasmocytes et des macrophages.

Les cellules les plus nombreuses des cordons médullaires sont les plasmocytes et leur précurseurs. Les plasmocytes synthétisent les anticorps qui gagnent la circulation générale par la lymphe efférente. De plus, certains plasmocytes matures migrent probablement à partir du ganglion.

Les macrophages sont les principales cellules accessoires de la medulla. Ils sont situés dans les sinus et sont soutenus par des fibres de réticuline.

La lymphe qui pénètre dans le ganglion est filtrée et les antigènes sont présentés aux cellules lymphoïdes.

La lymphe, qui parvient au ganglion lymphatique par les vaisseaux lymphatiques afférents, entre d'abord dans le sinus sous-capsulaire et s'infiltre ensuite à travers le labyrinthe des sinus corticaux pour se déverser dans les sinus médullaires. Elle quitte ensuite le ganglion par le lymphatique efférent.

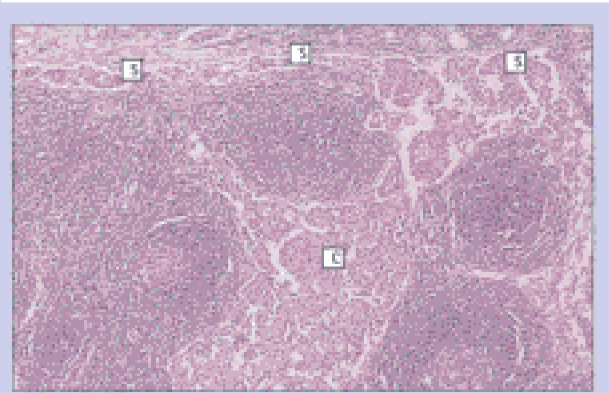
Certaines substances particulaires sont probablement extraites de la lymphe et phagocytées par les cellules endothéliales, sans déclencher de réponse immunitaire.

Les antigènes sont phagocytés et digérés par divers types de CPAg au contact de la lymphe, pour être ensuite transférés à la surface des prolongements cytoplasmiques des CPAg et venir rencontrer des lymphocytes.

Les lymphoctyes pénétrant dans un ganglion par voie lymphatique représentent moins de 10 % de tous les lymphocytes qui entrent dans le ganglion, à l'exception des ganglions mésentériques où ils peuvent atteindre 30 %. Le reste des lymphocytes pénètre dans le ganglion par les veinules post-capillaires.

Les lymphocytes activés traversent l'endothélium du sinus sous-capsulaire et pénètrent dans les centres germinatifs des follicules corticaux.





DISSÉMINATION DES CANCERS VERS LES GANGLIONS LYMPHATIQUES

Des cellules cancéreuses quittent parfois la tumeur primitive et atteignent, par voie lymphatique, les ganglions. Elles peuvent alors se fixer sur les sinus et y proliférer, (NDT : constituant une métastase)(Fig. 8.13).

Fig. 8.13 Métastase cancéreuse dans un ganglion lymphatique. Amas de cellules cancéreuses issues d'un cancer de l'estomac et se localisant dans les sinus sous-capsulaire (S) et cortical (C) d'un ganglion lymphatique.



LES GANGLIONS LYMPHATIQUES

- permettent l'interaction entre l'antigène et les cellules lymphoïdes
- constituent le principal site de prolifération des cellules lymphoïdes dans la réaction immunitaire
- les follicules sont contitués de lymphocytes B (centrocytes)
- la zone paracorticale est constituée de lymphocytes T
- la medulla contient des plasmocytes et des macrophages
- la plupart des lymphocytes pénètrent dans le ganglion par les veinules post-capillaires spécialisées
- l'antigène provenant des tissus entre dans le ganglion avec la lymphe qui circule dans un réseau de sinus

RATE

La rate, située dans la partie supérieure gauche de l'abdomen, pèse environ 150 g chez l'adulte.

Ses deux principales fonctions sont :

- de développer une réponse immune primaire dirigée contre les antigènes du sang ;
- d'éliminer de la circulation les substances particulaires, les globules rouges âgés ou anormaux et les plaquettes.

La structure de la rate est très variable selon les espèces animales. Nous décrirons ici la rate **humaine**.

La rate contient des sinusoïdes vasculaires soutenus par un échafaudage de réticuline.

Elle est entourée d'une fine capsule de fibres de collagène qui émet de minces septa en profondeur. Ces septa contiennent de nombreuses fibres de réticuline qui servent d'échafaudage pour le parenchyme splénique.

Le réseau de réticuline est également fixé aux fibres de collagène accompagnant les arbres artériel et veineux émanant du hile de la rate. Ce tissu périvasculaire ne forme pas de septum mais une gaine entourant les gros vaisseaux.

La majeure partie de la rate est composée d'un vaste système de sinusoïdes et de sinus vasculaires remplis de sang (**pulpe rouge**). Une arborisation artérielle (artères centrales), accompagnée d'amas de tissu lymphoïde, constitue la **pulpe blanche** (Fig. 8.14). Cette dernière représente 5 à 20 % de la masse totale de la rate.

La pulpe rouge est formée de cordons cellulaires (NDT : les cordons de Billroth) séparés par des sinusoïdes.

La pulpe rouge est formée d'un support lâche constitué de fibres de réticuline, dans lequel on peut distinguer plusieurs zones fonctionnelles :

- des capillaires, qui se terminent dans un espace fusiforme bordé de macrophages, formant les capillaires à housse (voir ci-dessous) ;
- un parenchyme composé de cellules de soutien réticulées, stellaires, qui entourent des cavités spongieuses, et qui sont lentement traversées par le sang venu des capillaires à housse ;
- des sinus veineux adjacents aux colonnes de tissu parenchymateux qui drainent le sang ayant filtré à travers le parenchyme et le sang venu directement des capillaires à housse (Fig. 8.15).

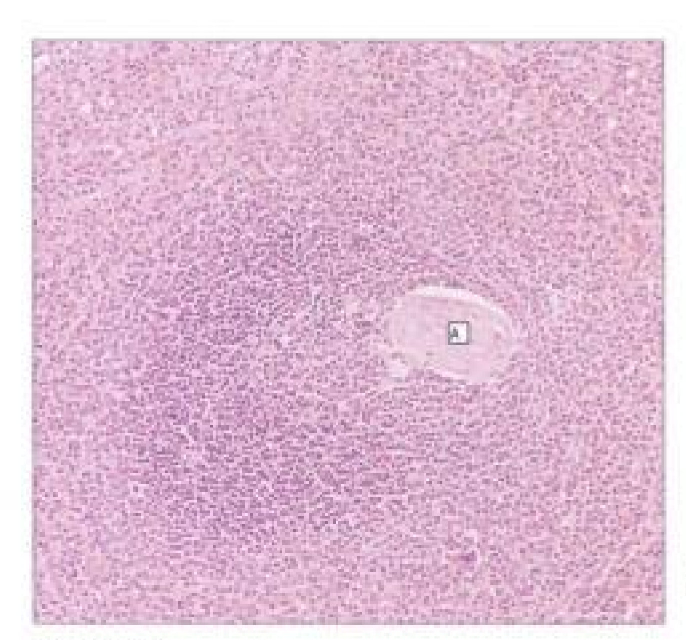
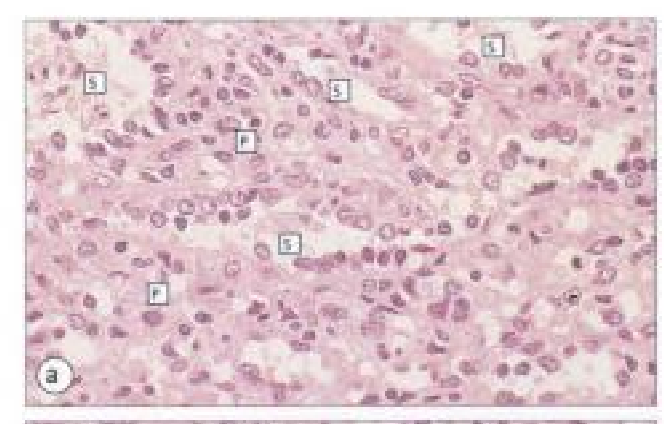
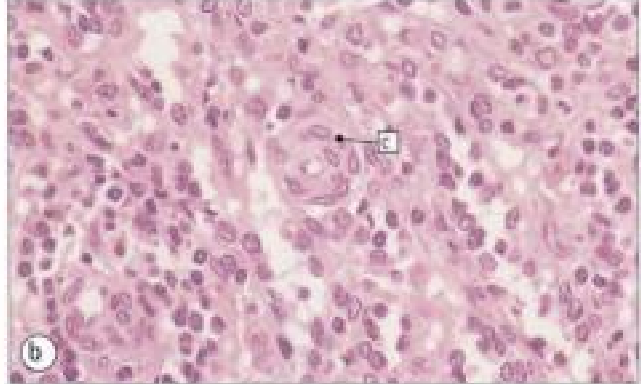


Fig. 8.14 Rate.
Coupe de rate colorée à l'H.E. La pulpe blanche apparaît sous forme d'amas de cellules lymphoïdes très colorés, adjacents aux artères centrales (A). La pulpe rouge, contenant moins de noyaux, est moins colorée. A ce grossissement, on ne peut distinguer les divers sinus des constituants du parenchyme.

Les sinus sont bordés de cellules endothéliales aplaties, reposant sur une lame basale discontinue, interrompue par de nombreuses fentes étroites à travers lesquelles les globules rouges sont comprimés. Des phagocytes sont étroitement associés aux parois de ces sinus.





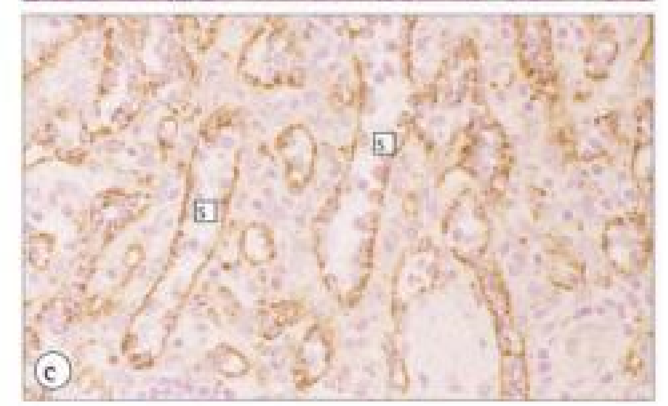


Fig. 8.15 Pulpe rouge splénique.
ⓐ Pulpe rouge composée de zones parenchymateuses (P), appelées cordons spléniques (ou cordons de Billroth), et de sinusoïdes (S). Les cellules endothéliales font saillie dans les sinus.
ⓑ Capillaire à housse ellipsoïdale (C), en coupe transversale.
ⓒ Sinusoïdes veineux de la pulpe rouge splénique colorés par immunohistochimie spécifique d'une enzyme lysosomale, la cathepsine D. Cette technique colore en brun les nombreux macrophages phagocytes situés le long des parois des sinusoïdes veineux (S).

La pulpe blanche est constituée de cellules lymphoïdes.

La pulpe blanche (masses lymphoïdes spléniques) contient des lymphocytes T et B dont les fonctions semblent analogues à celles de la zone paracorticale et du cortex superficiel des ganglions lymphatiques.

Les lymphocytes T de la pulpe blanche sont principalement des lymphocytes T auxiliaires qui se disposent en masses irrégulières (NDT : parfois ovoïdes, prenant alors le nom de corpuscules de Malpighi) autour des artères centrales. Ces artères sont généralement situées sur un côté de la zone contenant les lymphocytes T (Fig. 8.16).

A la périphérie de la zone des lymphocytes T se trouve une mince couche de petits lymphocytes, à leur tour entourés d'une

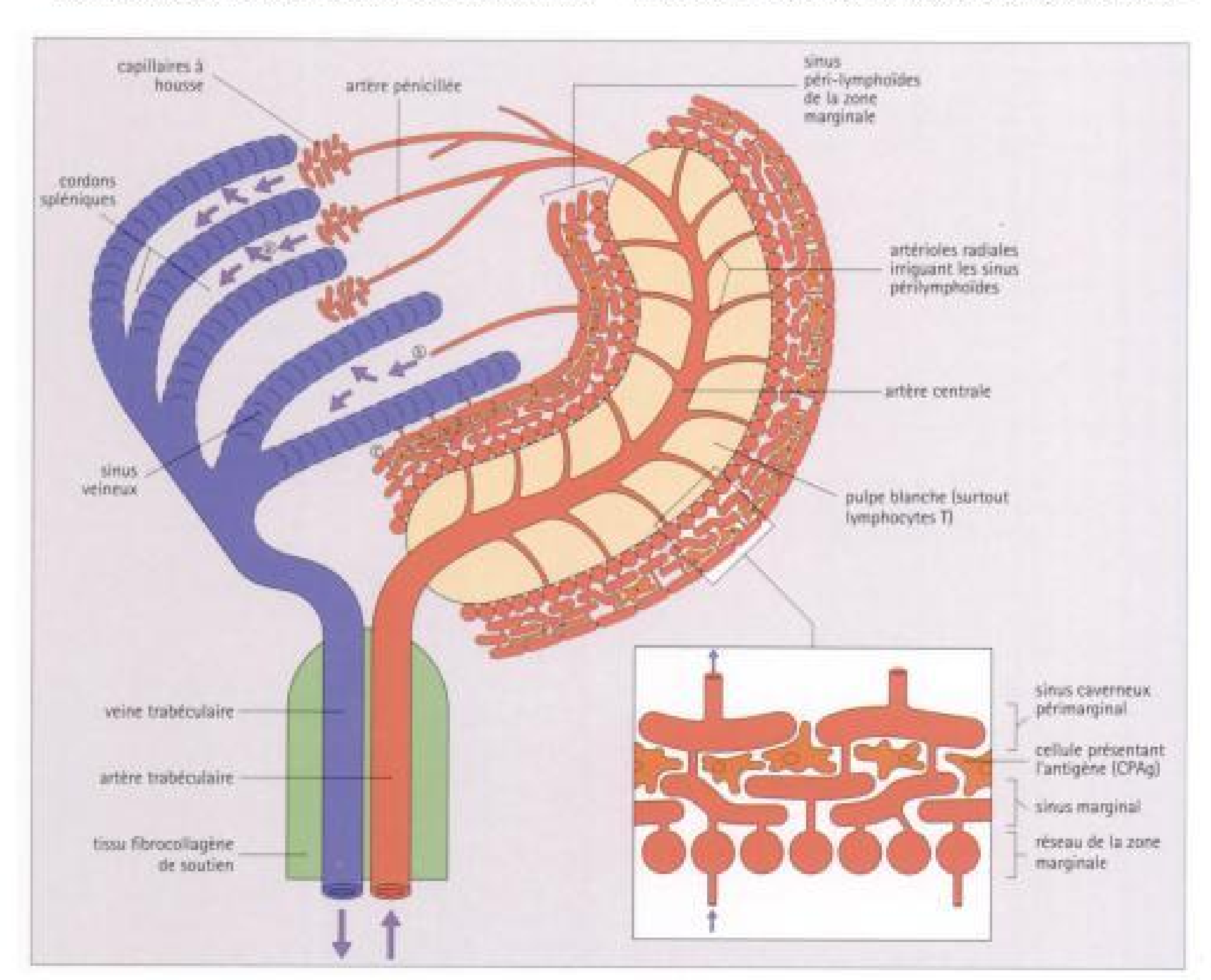


Fig. 8.16 Circulation sanguine intrasplénique.
La rate remplit deux fonctions principales. Elle élimine les globules rouges âgés et non fonctionnels de la circulation et participe aux réactions immunitaires dirigées contre les antigènes circulant dans le sang, notamment les bactéries. Le sang entre dans la rate par l'artère splénique qui se ramifie pour former les artères trabéculaires, lesquelles donnent naissance à une série d'artères centrales entourées des lymphocytes T de la pulpe blanche. Dans le but d'éliminer les globules rouges non fonctionnels, le sang circule dans les artères centrales, puis dans la pulpe rouge, par une série de vaisseaux spécialisés (artères pénicillées et capillaires à housse) et diffuse ensuite dans le parenchyme splénique (cordons spléniques). Le sang s'infiltre alors dans les espaces entre les cellules réticulées formant les cordons spléniques et se trouve comprimé en traversant des fentes étroites pour pénétrer dans les sinus veineux spléniques. Les globules normaux sont déformables et subissent sans dommage cette traversée, contrairement aux globules rouges âgés dont la membrane plus rigide est lysée. Les fragments des globules rouges détruits sont éliminés par les phagocytes situés le long des parois des sinus. Les globules rouges quittent la rate par les veines trabéculaires puis les veines spléniques. Cette voie constitue la circulation ouverte (a). Une partie du débit sanguin splénique passe par de petites artérioles pour atteindre une série de sinus marginaux situés au pourtour des gaines lymphoïdes. Dans cette zone, le sang entre en contact avec des cellules dendritiques présentant l'antigène et les antigènes étrangers peuvent être captés et présentés aux cellules lymphoïdes appropriées. La majeure partie du sang issu des sinus marginaux entre dans la pulpe rouge et gagne ensuite les sinus veineux (b) : une petite partie toutefois passe directement dans les sinus et constitue une circulation fermée (c).

zone marginale plus épaisse, dans laquelle de grands lymphocytes peu serrés et des CPAg dendritiques entourent de fins canaux vasculaires dans un échafaudage de fibres de réticuline.

Les lymphocytes B de la pulpe blanche forment des follicules habituellement proches d'une artériole. Chez le sujet jeune, de nombreux follicules contiennent un centre germinatif, la proportion de ces centres diminuant avec l'âge.

Outre ces zones lymphoïdes accompagnant les artères centrales, il existe dans le parenchyme splénique de nombreux agrégats de lymphocytes B et T et de plasmocytes.

Les zones péri-lymphoïdes de la pulpe rouge sont adaptées à la présentation de l'antigène.

La zone de la pulpe rouge qui entoure directement les amas de lymphocytes T et B est composée d'un léger échafaudage de fibres de réticuline et de fins canaux vasculaires anastomosés, entourés de CPAg dendritiques (zone marginale).

On estime que 10 % environ du sang pénétrant dans la rate circule dans ce parenchyme péri-lymphoïde. De là, il gagne les sinusoïdes ou directement les sinus veineux de la pulpe rouge.

La fonction des sinus des zones péri-lymphoïdes est mal connue. Ils pourraient constituer un moyen d'accroître les interactions des CPAg et du tissu lymphoïde splénique capable de réagir avec des antigènes transportés par le sang (bactéries circulantes au cours d'une septicémie par exemple).

La vascularisation splénique permet la filtration du sang à travers la pulpe rouge.

Les artères centrales sont excentrées dans la pulpe blanche et donnent naissance à :

- des groupes d'artérioles et de capillaires irriguant la pulpe blanche ;
- des artérioles et des capillaires qui s'abouchent directement dans un système de fins sinusoïdes vasculaires de la zone marginale (Fig. 8.16).

Les sinusoïdes de la zone marginale sont distribués concentriquement autour de la pulpe blanche, dans la zone péri-lymphoïde. Dans la rate humaine, des études par perfusion ont défini trois systèmes concentriques :

- le réseau de la zone marginale ;
- les sinus marginaux ;
- le sinus caverneux périmarginal.

Les artères centrales se terminent par une série d'artères rectilignes, traditionnellement appelées artères pénicillées. Ces artères ne sont pas entourées de gaine de cellules lymphoïdes et cheminent dans la pulpe rouge. A leur tour, elles donnent naissance à des artérioles et à des capillaires qui quittent en général perpendiculairement les artérioles.

L'endothélium des capillaires spléniques de la pulpe rouge, sans particularité, se termine brusquement par une structure fusiforme de phagocytes mononucléés. On appelle ces capillaires les capillaires à housse ellipsoïdale (voir Fig. 8.15b).

La plupart des capillaires à housse se déversent dans le parenchyme splénique proprement dit, formé d'un réseau spongieux d'espaces interposés entre des cellules réticulées stellaires (cordons spléniques). Une petite proportion des capillaires à housse se déverse directement dans les sinus caverneux périmarginaux.



SPLÉNECTOMIE

L'ablation de la rate peut s'imposer :

- en cas de rupture traumatique de la rate ;
- dans certaines maladies comme les lymphomes ;
- lors de certaines interventions chirurgicales majeures, par exemple lors de l'ablation de l'estomac pour cancer gastrique.

Effets de la splénectomie

Les effets de la splénectomie mettent en relief les principales fonctions de la rate.

MODIFICATIONS DE L'ASPECT DU FROTTIS SANGUIN. Le frottis de sang (Fig. 8.17) d'un sujet splénectomisé montre une augmentation du nombre de plaquettes et la présence de globules rouges anormaux et déformés ou âgés renfermant des particules de matériel cellulaire dégénéré colorées en bleu (corps de Jolly). Ces cellules seraient normalement éliminées lors de leur passage dans les sinusoïdes et les cordons spléniques.

INFECTION. Les sujets splénectomisés courent le risque de septicémies bactériennes graves, le plus souvent à Streptococcus pneumoniae (Pneumocoque).

La présence de S.pneumoniae dans le sang suscite normalement une réponse immunitaire qui empêche le développement d'une infection généralisée. Chez un individu privé de rate, l'évolution vers une septicémie est beaucoup plus fréquente.

S. pneumoniae étant présent dans le sang, il n'alerte pas les systèmes de surveillance immunitaire des ganglions lymphatiques. Il est donc recommandé de vacciner périodiquement contre S. pneumoniae tout individu ayant subi une splénectomie.

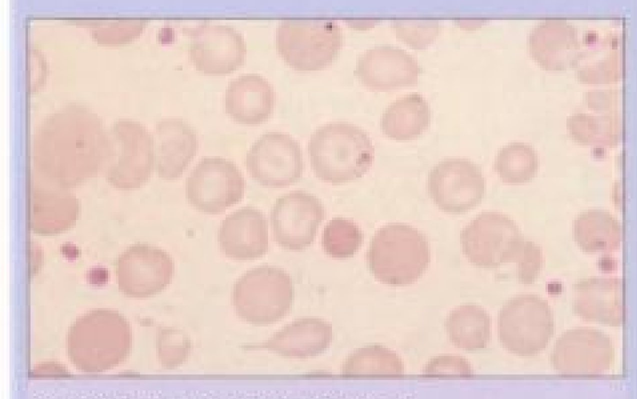


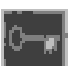
Fig. 8.17 Frottis sanguin après splénectomie.
Après splénectomie, les globules rouges prennent des formes inhabituelles et dans ce champ, deux d'entre eux contiennent de petites inclusions colorées en bleu (corps de Howell-Jolly). Le nombre de plaquettes est augmenté.



Circulation sanguine splénique

Le système de filtration du sang à travers le parenchyme (cordons spléniques), puis dans les sinusoïdes, forme la **circulation ouverte**. La plus grande part du débit sanguin splénique passe par la circulation ouverte.

La **circulation fermée** véhicule une partie mineure du débit sanguin splénique. Le sang provenant des sinus caverneux périmarginaux court-circuite la voie lente à travers le parenchyme splénique et gagne directement les sinus veineux. Le sang peut par ce moyen passer rapidement à travers la rate, sans filtration. Chez l'homme, seuls quelques capillaires dérivés des artères centrales s'ouvrent directement dans les sinus veineux.



LA RATE

- détruit les globules rouges âgés
- filtre les antigènes circulant dans le sang
- est constituée de pulpe rouge et de pulpe blanche

FORMATIONS LYMPHOÏDES ASSOCIÉES AUX MUQUEUSES (MALT)

Des cellules lymphoïdes se regroupent à la surface des muqueuses pour participer à la défense de l'organisme.

L'organisme contient, outre la masse de tissu lymphoïde périphérique encapsulé dans les ganglions lymphatiques et la rate, une importante quantité de tissu lymphoïde non encapsulé situé dans les parois du tube digestif et des appareils respiratoire et uro-génital.

Ce tissu constitue les **formations lymphoïdes associées aux muqueuses (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue, MALT)**. Il prend la forme d'infiltrats diffus ou de nodules bien individualisés, et fournit une protection immunologique contre l'invasion de l'organisme au niveau de muqueuses a priori vulnérables car en contact avec le milieu extérieur.

Les **formations lymphoïdes associées à l'appareil digestif** (Gut-Associated Lymphoid Tissue, **GALT**) comprennent :

- les amygdales palatines, linguale et pharyngée ;
- les follicules de la muqueuse oesophagienne ;
- les **plaques de Peyer** de l'intestin grêle (voir Chapitre 11) ;
- les amas lymphoïdes du côlon et de l'appendice ;
- un très grand nombre de lymphocytes et de plasmocytes dispersés dans le chorion de l'intestin grêle et du côlon.

Les formations lymphoïdes associées aux bronches (Bronchus-Associated Lymphoid Tissue, BALT) sont situées sous la muqueuse des grosses voies aériennes (bronches) et présentent une analogie étroite avec les autres formes de MALT.

Dans les amas volumineux de MALT, que l'on observe surtout dans les amygdales et les plaques de Peyer, le tissu lymphoïde est disposé en follicules qui contiennent souvent des centres germinatifs analogues à ceux des ganglions lymphatiques.

On peut identifier, par des réactions immunohistochimiques, des zones individualisées de lymphocytes B et T, contenant des cellules accessoires typiques capables de digérer les antigènes et ayant des fonctions analogues à celles du cortex superficiel et de la zone paracorticale du ganglion lymphatique. Les lymphocytes T des formations lymphoïdes des muqueuses sont principalement de type TCR-1+.

Les lymphocytes disséminés dans le chorion des muqueuses intestinale et respiratoire sont avant tout des lymphocytes B, certains d'entre eux étant différenciés en plasmocytes sécrétant des anticorps. Toutes les classes d'anticorps sont produites, mais les IgA prédominent.

- Les IgA sont sécrétées dans la lumière intestinale sous une forme appelée IgA sécrétoire, résistant aux digestions enzymatiques et qui fournit une protection contre les agents pathogènes avant qu'ils n'envahissent les tissus.
- Les IgG et les IgM sont sécrétées dans le chorion pour réagir avec les organismes qui ont échappé aux mécanismes protecteurs de surface.
- Les IgE, médiatrices de la libération d'histamine par les mastocytes, sont abondantes dans le chorion.

La recirculation des cellules lymphoïdes des formations associées aux muqueuses se fait davantage dans les ganglions locaux que dans ceux qui drainent des tissus non muqueux.

Les plaques de Peyer sont de volumineux agrégats de tissu lymphoïde situés dans l'intestin grêle.

Les plaques de Peyer sont au nombre de 200 environ chez l'homme. Elles s'étendent dans le chorion et dans la sous-muqueuse et font souvent saillie dans la lumière intestinale.

L'épithélium sus-jacent à une plaque de Peyer (épithélium en dôme) se caractérise par des cellules cubiques plutôt que cylindriques (voir Fig. 11.26) et contient de nombreux lymphocytes intra-épithéliaux. Les cellules caliciformes en sont absentes.

Certaines cellules épithéliales montrent de nombreux microplis de surface qui remplacent les microvillosités habituelles ; ce sont les cellules M. Ces cellules migrent à partir des cryptes de la muqueuse et servent au transfert de l'antigène entre la lumière intestinale et la plaque de Peyer.

Les amygdales constituent le tissu lymphoïde de l'oropharynx.

L'anneau, ou cercle amygdalien, de Waldeyer est un ensemble de tissu lymphoïde réparti en quatre groupes, dont le plus volumineux est constitué par les amygdales palatines. Celles-ci sont creusées de 12 à 15 cryptes profondes, revêtues d'un épithélium malpighien pluristratifié (Fig. 8.18). Ces cryptes sont fréquemment occupées par des bouchons de lymphocytes, de bactéries et de débris épithéliaux qui peuvent se calcifier.

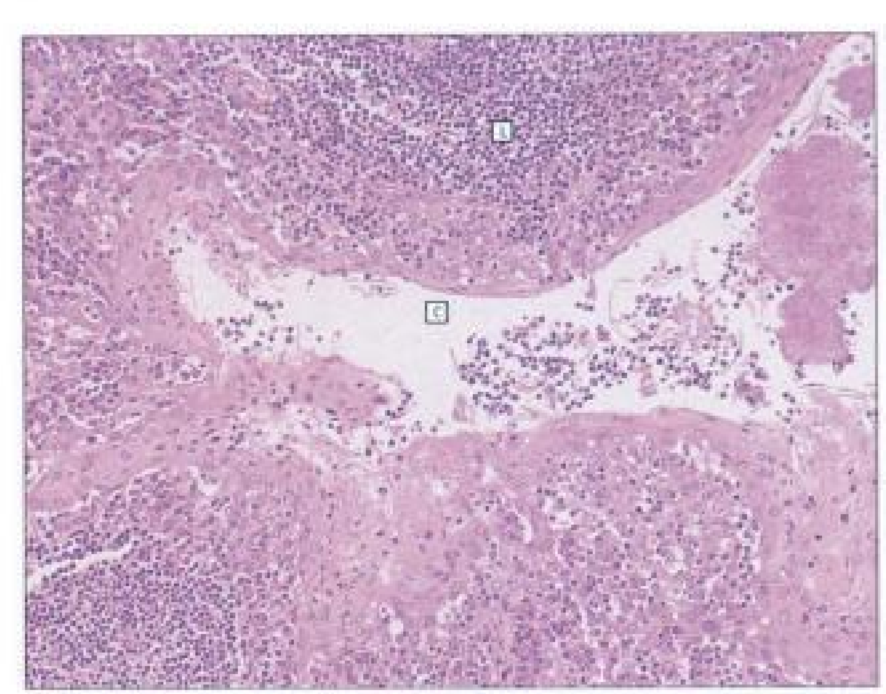


Fig. 8.18 Amygdale.
Amygdale à faible grossissement. Notez une crypte amygdalienne (C) recouverte d'un épithélium malpighien pluristratifié et entourée de tissu lymphoïde amygdalien (L). La crypte contient des bactéries commensales buccales, ce qui est physiologique.

Les amygdales contiennent de nombreux follicules lymphoïdes munis de centres germinatifs, et le tissu lymphoïde dans son ensemble ressemble à celui des plaques de Peyer. L'épithélium recouvrant les amygdales contient des lymphocytes T et des CPAg dendritiques.

Les formations lymphoïdes associées aux bronches sont incluses dans le poumon.

Les amas lymphoïdes de l'appareil respiratoire sont analogues à ceux de l'intestin (plaques de Peyer) mais ils sont en général plus petits. Ils sont recouverts par des cellules M qui prélèvent les antigènes et les transfèrent. Comme dans l'intestin, il n'y a pas de vaisseaux lymphatiques afférents mais des vaisseaux efférents qui drainent la lymphe vers les ganglions régionaux.

Les lymphocytes activés provenant des amas lymphoïdes de l'appareil respiratoire ont tendance à coloniser spécifiquement la muqueuse respiratoire.

?

1. LES LYMPHOCYTES B
   (a) se transforment en plasmocytes et sécrètent des immunoglobulines
   (b) dérivent de cellules nées dans la moelle osseuse
   (c) constituent le type cellulaire principal de la zone paracorticale des ganglions lymphatiques
   (d) possèdent à leur surface des récepteurs à l'antigène
   (e) peuvent avoir l'aspect de petits lymphocytes dans le sang périphérique
2. LES LYMPHOCYTES T
   (a) peuvent prendre l'aspect de grands lymphocytes à grains dans le sang circulant
   (b) peuvent exprimer le CD-4 ou le CD-8
   (c) sécrètent des anticorps et des cytokines
   (d) peuvent se répartir en deux groupes principaux en fonction de l'expression de types distincts de récepteur T
   (e) sont les principales cellules impliquées dans la réponse immunitaire à médiation cellulaire
3. LE THYMUS
   (a) est divisé en une zone rouge et une zone blanche
   (b) contient des cellules épithéliales qui interagissent avec les lymphocytes T en développement
   (c) contient des structures appelées corpuscules de Hassall correspondant à des vaisseaux entourés de cellules macrophagiques
   (d) involue après la puberté
   (e) est remplacé par du tissu adipeux chez l'adulte
4. DANS LES GANGLIONS LYMPHATIQUES
   (a) les centres germinatifs se trouvent dans le cortex superficiel et sont surtout constitués de lymphocytes B
   (b) la majorité des lymphocytes pénètrent dans la zone paracorticale par les veinules post-capillaires
   (c) les cellules présentant l'antigène sont absentes des centres germinatifs mais se concentrent dans la zone paracorticale
   (d) la lymphe pénètre dans le sinus sous-capsulaire par les vaisseaux lymphatiques afférents
   (e) les plasmocytes sont principalement retrouvés dans les sinus médullaires

9. Systèmes circulatoires sanguin et lymphatique et muscle cardiaque

INTRODUCTION

Les principaux systèmes de transport de l'organisme sont les appareils circulatoires, dans lesquels les substances sont dissoutes ou en suspension dans des liquides et sont transportées çà et là par un système de canalisations (vaisseaux).

Dans l'organisme, il existe deux systèmes circulatoires principaux : la circulation sanguine et la circulation lymphatique.

- Le **système circulatoire sanguin** constitue le mode principal de transport de l'oxygène, du gaz carbonique, des nutriments et des produits du catabolisme des cellules ; il transporte aussi des cellules immunitaires et d'autres systèmes de défense, des messagers chimiques (hormones) et de nombreuses autres substances importantes comme les facteurs de coagulation.
- Le **système circulatoire lymphatique** ne draine que les liquides interstitiels des tissus, leur faisant regagner la circulation sanguine après avoir traversé les ganglions lymphatiques, mais ce système est aussi impliqué dans l'absorption de nutriments venant du tube digestif.

SYSTÈME CIRCULATOIRE SANGUIN

Il existe trois principaux systèmes circulatoires sanguins : la grande circulation (systémique), la petite circulation (pulmonaire) et les systèmes portes.

Il y a trois catégories de systèmes circulatoires sanguins dont deux (circulations systémique et pulmonaire) dépendent de gradients de pression entretenus par une pompe centrale, le cœur (Fig. 9.1).

La grande circulation (systémique) transporte le sang oxygéné à partir d'une pompe centrale, le cœur, vers tous les tissus de l'organisme (système artériel de la grande circulation) et ramène le sang désoxygéné, saturé en dioxyde de carbone, des tissus vers le cœur (système veineux de la grande circulation).

La petite circulation (pulmonaire) transporte le sang désoxygéné riche en dioxyde de carbone du cœur vers les poumons (système artériel de la petite circulation) et ramène le sang réoxygéné des poumons vers la pompe centrale (système veineux de la petite circulation).

Les **systèmes portes** sont des réseaux vasculaires spécialisés, qui transportent des substances d'un point à un autre, indépendamment de la pompe centrale. Le plus grand système porte, le système porte veineux du foie, est interposé entre l'intestin et le foie (voir Chapitre 12).

VAISSEAUX DE LA GRANDE CIRCULATION

Il existe deux principaux types de vaisseaux sanguins :

- les artères, qui transportent le sang venant du cœur, à relativement haute pression ;
- les veines, qui transportent le sang vers le cœur, à relativement basse pression.

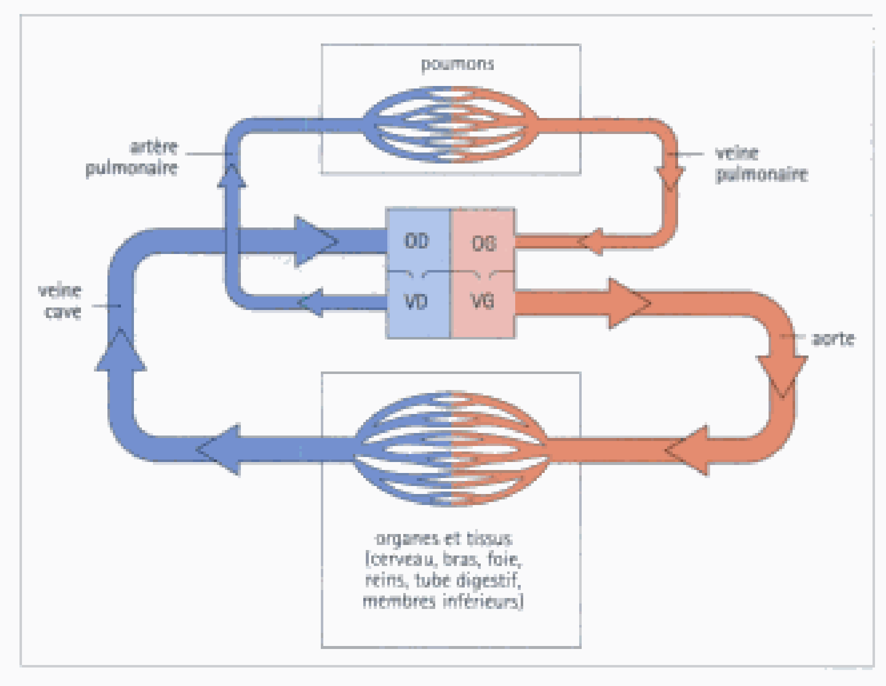


Fig. 9.1 Grande et petite circulations du sang. Principaux constituants et rapports entre grande et petite circulations du sang.
Le cœur est une pompe centrale à quatre cavités, commune aux deux circulations : le sens du courant sanguin est indiqué par des flèches.
Les vaisseaux qui transportent le sang à partir du cœur sont des artères (système artériel) et ceux qui ramènent le sang au cœur sont des veines (système veineux). Les veines de la grande ciculation et les artères de la petite circulation transportent du sang désoxygéné, les veines de la petite circulation et les artères de la grande circulation transportent du sang oxygéné.
Dans les organes et les tissus autres que le poumon, le sang oxygéné libère une partie de son oxygène ; dans les poumons, le sang désoxygéné se charge en oxygène. Les échanges gazeux se produisent dans des petits vaisseaux à paroi mince, les capillaires.

La paroi des vaisseaux sanguins est constituée de trois couches dont l'importance respective varie d'un type de vaisseaux à l'autre.

La paroi des vaisseaux est constituée de trois couches distinctes : l'**intima**, la **média** et l'**adventice**.

- L'intima est recouverte d'une couche de cellules épithéliales aplaties, aux multiples fonctions très spécialisées, appelées cellules endothéliales (**endothélium**). Elles reposent sur une lame basale, sous laquelle se trouve habituellement une mince couche de fibres de collagène et quelques fibres élastiques.
- La média est la couche moyenne de la paroi des vaisseaux sanguins ; elle est constituée principalement de muscle lisse renforcé par des couches organisées de fibres élastiques ; très développée dans les artères, elle devient indistincte dans les veines et pratiquement inexistante dans les très petits vaisseaux comme les capillaires. Dans les vaisseaux proches du cœur, recevant la pleine intensité de la pression systolique, le tissu élastique est très développé, d'où le terme d'**artères élastiques**. Dans les artères musculaires et les artérioles, la couche élastique située en dessous de l'intima est appelée **limitante élastique interne**.
- L'adventice est la couche externe de la paroi vasculaire. Elle est composée en grande partie de collagène, mais on trouve également des cellules musculaires lisses, notamment dans les veines. Dans ces dernières, l'adventice est souvent la couche la plus développée. Dans l'adventice des vaisseaux ayant une paroi épaisse, on observe de petits vaisseaux sanguins, les **vasa vasorum**, qui envoient des rameaux pénétrant dans la média pour lui fournir du sang. Ils n'existent pas dans les vaisseaux plus petits dont les parois sont oxygénées par diffusion à partir de la lumière. Dans l'adventice cheminent également des nerfs du système nerveux autonome innervant le muscle lisse de la média.

Les différences structurales entre la paroi des petites artères et des petites veines sont schématisées à la figure 9.2.

L'endothélium possède des fonctions très spécialisées : fonctions endocrine et exocrine, adhésion cellulaire, hémostase et transport.

L'endothélium est constitué de cellules aplaties ayant plusieurs fonctions. Sur des coupes histologiques standard, le cytoplasme de ces cellules est peu visible et on distingue seulement leur petit noyau allongé. Au microscope électronique, on voit que chaque cellule est arrimée à la membrane basale ; les cellules sont attachées les unes aux autres par des jonctions adhérentes, notamment de volumineuses jonctions serrées, empêchant la diffusion entre les cellules. Une caractéristique des cellules endothéliales est la présence de petites vésicules de pinocytose impliquées dans le transport de substances d'un pôle cellulaire à l'autre. Dans les petits vaisseaux du système nerveux, les cellules endothéliales expriment des protéines de transport responsables du transport actif de substances comme le glucose dans le cerveau.

Les cellules endothéliales sont capables de détecter les modifications de la pression sanguine, de la pression en oxygène ou du débit sanguin, par des mécanismes encore inconnus. En réponse à de tels changements, elles sécrètent des substances qui agissent sur le tonus du muscle lisse vasculaire (endothélines, oxyde nitrique et prostacycline, PGI2). Les substances qui provoquent le relâchement du muscle lisse vasculaire augmentent le débit sanguin local en induisant une vasodilatation.

Les cellules endothéliales jouent un rôle dans le contrôle de la coagulation sanguine et, dans des conditions normales, la surface endothéliale empêche la formation de caillots ; ceci est dû à l'expression de facteurs anticoagulants et à la répression de facteurs activateurs (Fig. 9.3).

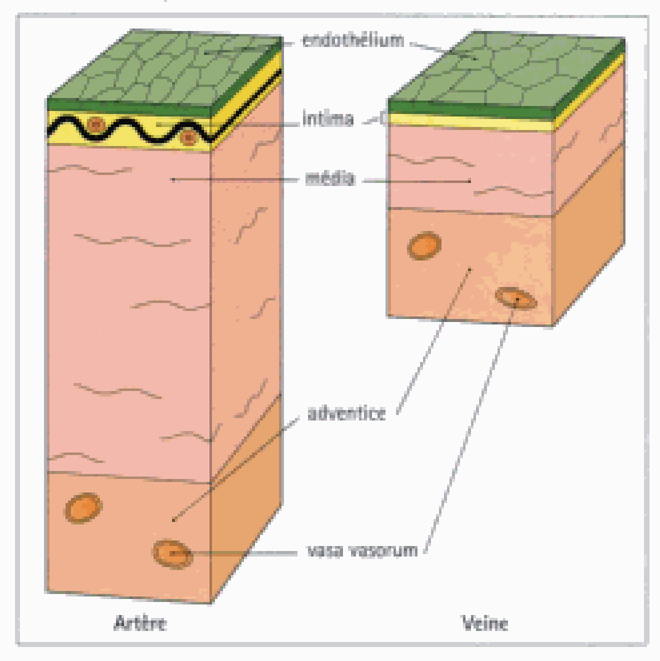


Fig. 9.2 Structure générale d'une paroi vasculaire.
La paroi d'un vaisseau se divise en trois couches : l'intima, la média et l'adventice. Dans une artère, l'intima comporte des fibres élastiques et des cellules myo-intimales. Dans une artère, la média est plus développée que dans une veine de même diamètre.



ENDOTHÉLIUM

- les cellules endothéliales sont attachées les unes aux autres par des complexes jonctionnels et contiennent de nombreuses vésicules de pinocytose ;
- les cellules endothéliales remplissent de multiples fonctions en dépit de leur aspect structural simple ;
- dans des conditions normales, les cellules endothéliales sécrètent des facteurs empêchant la formation de caillots;
- elles sécrètent également des facteurs qui agissent sur le tonus du muscle lisse vasculaire ;
- elles peuvent être activées par des cytokines pour exprimer des molécules d'adhésion cellulaire permettant la pénétration de globules blancs.

Facteur sécrété par l'endothélium	Fonction
Prostacycline	vasodilatation, inhibition de l'agrégation plaquettaire
Oxyde nitrique	vasodilatation, inhibition de l'adhésion et de l'agrégation plaquettaires
Activateur tissulaire du plasminogène (tPA)	régulation de la fibrinolyse
Thrombomoduline	activité anticoagulante
Thromboplastine	activation de la coagulation
Facteur activant les plaquettes (PAF)	activation des plaquettes et des polynucléaires neutrophiles
Facteur Willebrand (a)	favorise l'adhésion plaquettaire et l'activation de la coagulation

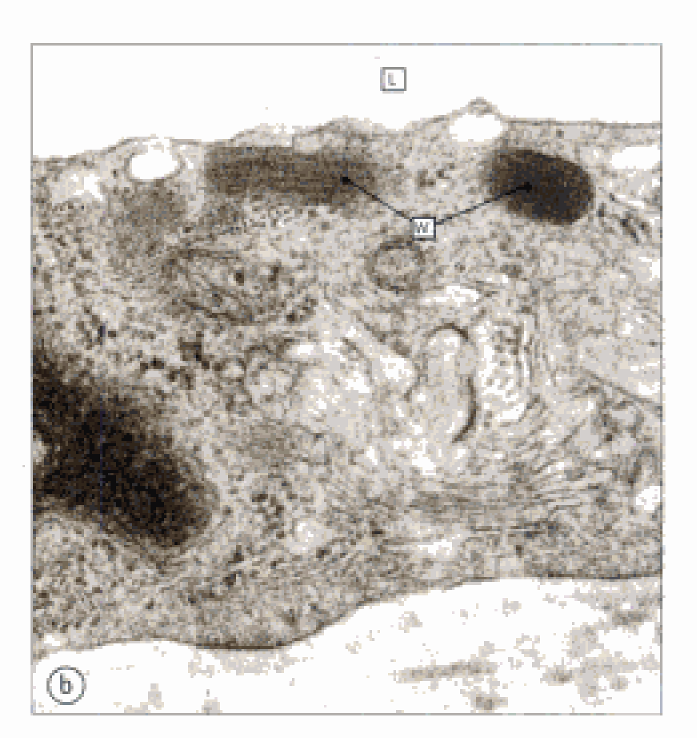
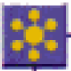


Fig. 9.3
(a) Substances produites par les cellules endothéliales, actives sur la coagulation du sang et la vasodilatation.

(b) Partie d'une cellule endothéliale en microscopie électronique, à fort grossissement, montrant des corps de Weibel-Palade (W) caractéristiques, près de la lumière du vaisseau (L).



ENDOTHÉLIUM ACTIVÉ

L'endothélium est capable de s'adapter rapidement aux modifications de son environnement. Dans certaines circonstances, notamment en réponse à des stimulations anormales, l'endothélium peut s'activer et remplir de nouvelles fonctions.

L'endothélium peut être activé par des cytokines et favoriser la **migration de cellules lymphoïdes**. Les cellules endothéliales deviennent cubiques et expriment à leur surface des molécules d'adhésion facilitant l'attachement et la pénétration des lymphocytes. Ce type d'endothélium existe à l'état normal dans les veinules spécialisées du cortex des ganglions lymphatiques (veinules à endothélium haut).

De la même façon, sous l'influence d'autres cytokines, l'endothélium peut exprimer des molécules d'adhésion pour les polynucléaires. Ce phénomène existe après une lésion tissulaire et **permet aux polynucléaires neutrophiles de migrer dans les tissus avoisinants** lors du processus de l'inflammation aiguë. La sélectine-substance P, molécule d'adhésion cellulaire, est contenue dans des vésicules spéciales, les corps de Weibel-Palade, à l'intérieur des cellules endothéliales (Fig. 9.3b). En cas de stimulation appropriée, les vésicules s'accolent à la membrane cellulaire et la sélectine-P est disponible en surface permettant l'adhésion du polynucléaire neutrophile.

En temps normal, l'endothélium est imperméable aux substances du sang. Sous l'effet de certains facteurs, tels l'histamine, les cellules endothéliales se détachent les unes des autres et se rétractent. Ceci permet aux liquides et aux protéines de diffuser dans les tissus avoisinants, provoquant un gonflement tissulaire appelé **oedème**. La réorganisation des jonctions intercellulaires est rapide et réversible et s'installe en quelques minutes.

Le système vasculaire systémique est composé d'artères, d'artérioles, de capillaires, de veinules et de veines.

La grande circulation est un système à haute pression. La structure de ses vaisseaux reflète les hautes pressions auxquelles ils sont soumis.

Le sang chassé du ventricule gauche est transporté dans des vaisseaux de gros calibre, ayant une importante composante élastique pariétale pour modérer la " vague " systolique. On les appelle les **grosses artères élastiques** (par exemple, l'aorte et ses branches : carotide, sous-clavière, rénale).

En aval de ces grosses artères, on trouve des vaisseaux plus petits dont la paroi devient proportionnellement plus musculaire. Les **artères musculaires** ont un diamètre qui diminue progressivement, au fur et à mesure qu'elles se ramifient dans la profondeur des tissus jusqu'à devenir des

artérioles. Aux artérioles font suite des vaisseaux très fins appelés **capillaires**.

Le sang passe des capillaires aux **veinules**, puis aux **veines** dont le diamètre augmente progressivement en se rapprochant du cœur. Les grosses veines transportent le sang à basse pression et, pour cette raison, ne possèdent dans leur paroi qu'une petite quantité de muscle, en comparaison avec les artères.

La vascularisation pulmonaire est décrite au chapitre 10.

Les artères élastiques sont caractérisées par la présence de nombreuses lames élastiques dans la média.

Les artères élastiques sont les plus grosses artères. Proches du cœur, elles reçoivent la quasi-totalité du débit cardiaque et doivent résister à la pression systolique élevée, normalement de 120 à 160 mmHg. De plus, ces gros vaisseaux sont capables de régulariser le débit sanguin puisque le sang n'est injecté dans les vaisseaux que pendant la systole. Le tissu élastique de leur paroi leur permet de canaliser la vague de pression.

L'intima des grosses artères élastiques est constituée d'un endothélium et d'une fine couche de tissu fibrocollagène sous-jacent.

Les artères élastiques ont une média très épaisse, surtout constituée de fibres élastiques rassemblées en lames concentriques réparties dans toute son épaisseur. Dans la plus grosse artère, l'aorte, il y a souvent plus de 50 lames élastiques (Fig. 9.4).

Les fibres élastiques sont disposées circulairement plutôt que longitudinalement, de façon à résister à la distension du vaisseau pendant la systole. Le retour des fibres élastiques de leur état étiré à leur état de repos, pendant la diastole, maintient normalement dans l'aorte et dans les grosses artères une pression diastolique de 60 à 80 mmHg. Entre les lames élastiques s'interposent des cellules musculaires lisses et un peu de collagène.

Dans l'adventice de ces gros vaisseaux cheminent des vasa vasorum et des nerfs.

Les artères musculaires ont une média presqu'entièrement composée de muscle.

Les grosses artères élastiques se transforment progressivement en artères musculaires en perdant la majeure partie des lames élastiques de la média, ne laissant habituellement subsister que deux lames, une limitante élastique interne et une limitante élastique externe, situées respectivement à la jonction de la média avec l'intima et avec l'adventice.

La structure générale d'une artère musculaire est schématisée à la figure 9.5a.

Dans l'artère musculaire, la média est constituée presqu'entièrement de muscle lisse. Ces artères sont en effet très contractiles, leur degré de contraction et de relâchement étant contrôlé par le système nerveux végétatif et par des substances vaso-actives provenant de l'endothélium.

Quelques fibres élastiques fines, plus nombreuses dans les grosses artères musculaires qui succèdent directement aux artères élastiques, sont dispersées entre les cellules musculaires lisses, mais elles ne sont pas organisées en lames (Fig. 9.5b et c).

La taille des artères musculaires décroît progressivement, de 1 cm environ à leur partie initiale à 0,5 mm de diamètre à leur terminaison. Dans les artères les plus grosses , il peut y avoir 30 couches ou plus de cellules musculaires lisses contre 2 ou 3 dans les plus petites artères périphériques. Les cellules musculaires lisses sont habituellement circulaires, perpendiculaires à l'axe du vaisseau.

La limitante élastique interne est habituellement bien visible mais la limitante élastique externe est moins bien définie et souvent discontinue.

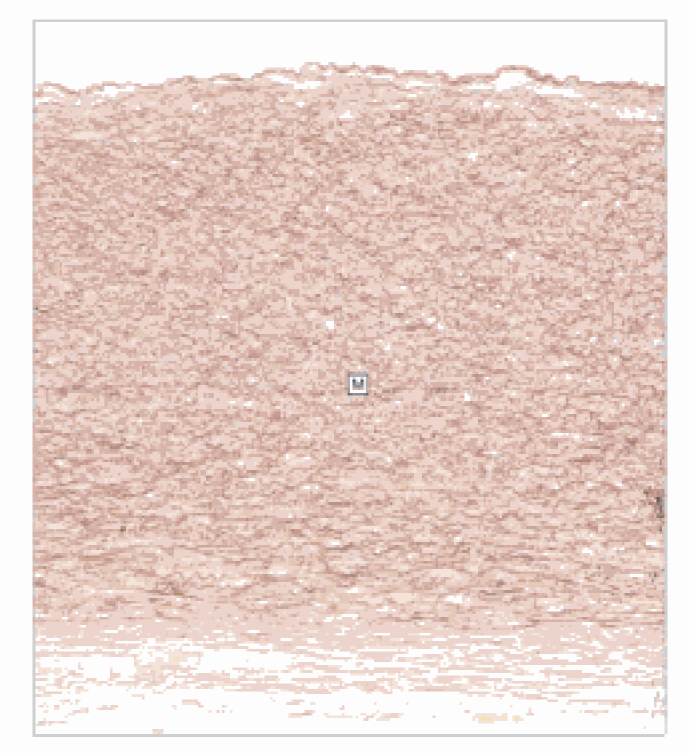
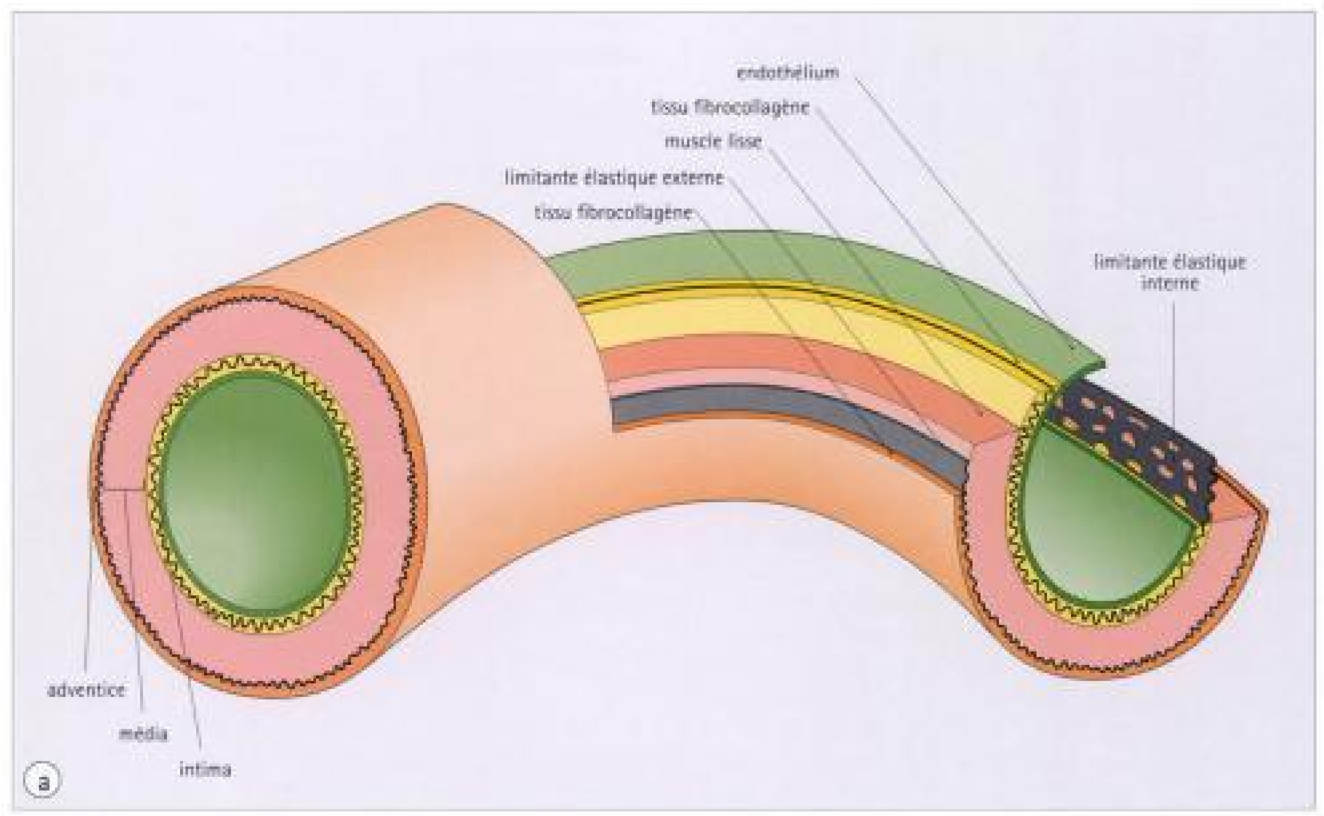
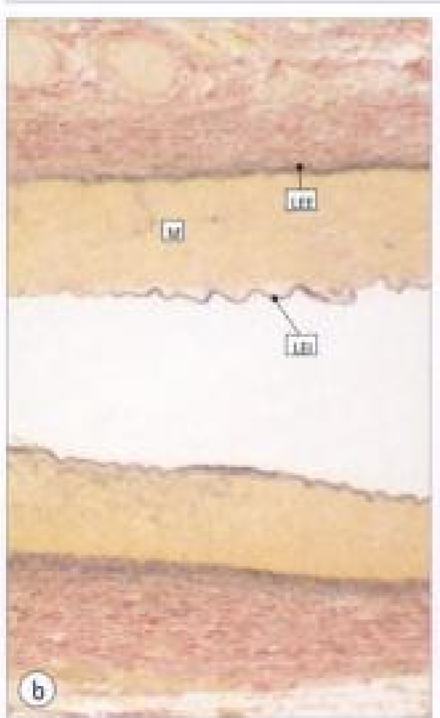


Fig. 9.4 Artère élastique.
Coupe de grosse artère élastique (aorte) colorée par la méthode de Van Gieson pour le tissu élastique, à faible grossissement. La couche prédominante est la média (M) composée de fibres élastiques noires disposées concentriquement et séparées par des fibres musculaires lisses et des fibres de collagène.





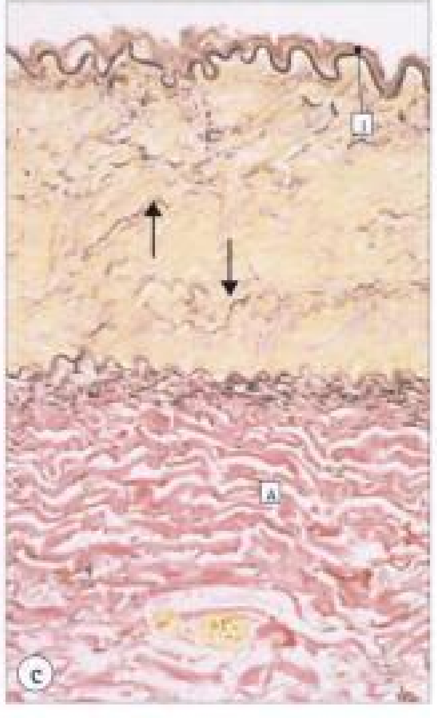


Fig. 9.5 Artère musculaire.

ⓐ La couche la plus importante de la paroi d'une artère musculaire est la média. Constituée de muscle lisse, elle s'individualise entre deux limitantes élastiques interne et externe.

ⓑ Coupe longitudinale d'une artère musculaire colorée par la méthode de Van Gieson pour le tissu élastique. L'intima est à peine visible, la tunique prédominante étant la média musculaire (M) située entre une limitante élastique interne (LEI) et une limitante élastique externe (LEE) composées de lames condensées de fibres élastiques (en noir). L'adventice, externe, colorée en rouge, est formée en grande partie de fibres de collagène.

ⓒ Vue de la même artère à un grossissement moyen montrant l'intima (I) et les fibres élastiques fines colorées en noir, dispersées dans la média musculaire (flèches). Dans cette grosse artère musculaire, l'adventice composée de fibres de collagène (A) est épaisse.



ATHÉROME

L'athérome est une maladie artérielle qui débute dans l'intima. Il se caractérise par l'infiltration de l'intima par des lipides qui s'accumulent dans les macrophages, et par l'augmentation de la formation de collagène et de fibres élastiques, qui épaissit l'intima pour former une plaque athéromateuse.

Les conséquences les plus courantes de l'athérome sont :

- **la réduction du débit sanguin** : dans les artères athéromateuses de petit calibre, la réduction de la taille de la lumière vasculaire diminue le débit sanguin ;
- **la formation de thrombus** : une complication supplémentaire de l'athérome est liée à l'altération du revêtement endothélial interne, exposant le sang circulant au collagène de l'intima sous-jacente. Ceci peut déclencher la coagulation sanguine aboutissant à la formation d'un caillot, appelé thrombus, à l'intérieur du vaisseau.
  De plus, les thromboses réduisent la lumière du vaisseau et peuvent même l'obstruer complètement (Fig. 9.6), aboutissant à la nécrose du tissu irrigué par ce vaisseau (infarctus).
  Les infarctus sont particulièrement fréquents au niveau du ventricule gauche (voir Fig. 9.24), du cerveau (accident vasculaire cérébral), des pieds et des orteils (gangrène).
- **la formation d'anévrisme** : l'athérome peut également affecter la média des vaisseaux sanguins, avec perte de tissu élastique dans les artères élastiques et des cellules musculaires lisses sous-jacentes. Dans les grosses artères élastiques comme l'aorte, ces composants spécialisés sont remplacés par des fibres de collagène inextensibles et le vaisseau se dilate pour former une poche anormale appelée anévrisme. Le danger résulte du fait que la paroi vasculaire est ainsi fragilisée et susceptible de se rompre.

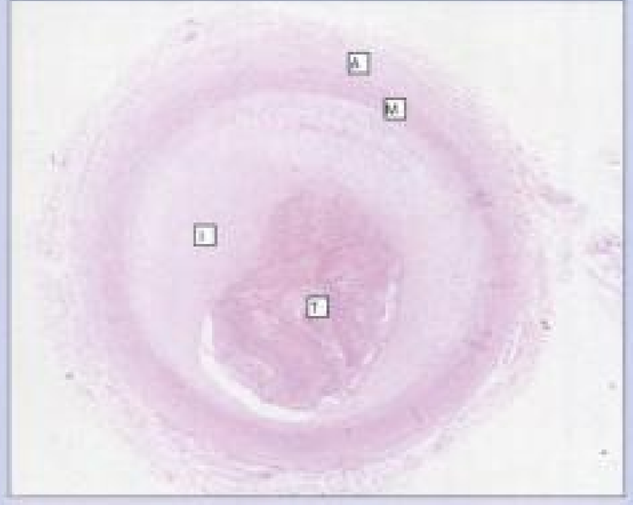


Fig. 9.6 Athérosclérose et thrombose coronaires.
Coupe transversale d'artère coronaire irriguant la zone de muscle nécrosé de la figure 9.24. La lumière a été fortement réduite par un épaississement de l'intima (I) par de l'athérome. La média (M) et l'adventice (A) sont normales. L'épaississement et l'irrégularité de l'intima ont conduit à la formation d'un thrombus (T) qui a accentué la réduction de la lumière et du débit sanguin.

Les branches terminales les plus fines du système artériel s'appellent des artérioles.
Leur diamètre varie de 30 à 400 µm (0,4 mm).

L'intima d'une artériole se compose de cellules endothéliales reposant sur une lame basale, avec une fine limitante élastique interne dans les plus grosses d'entre elles.

La média artériolaire est formée d'une à quatre couches de cellules musculaires lisses (Fig. 9.7). Au fur et à mesure que la taille des artérioles diminue, les couches continues de muscle lisse deviennent progressivement discontinues. Dans les plus petites artérioles, les cellules endothéliales ont des prolongements basaux qui traversent la lame basale et constituent des jonctions myo-endothéliales avec les cellules musculaires.

L'adventice des artérioles est insignifiante.

Les artérioles sont très sensibles aux stimuli vaso-actifs et contribuent largement à la résistance vasculaire.

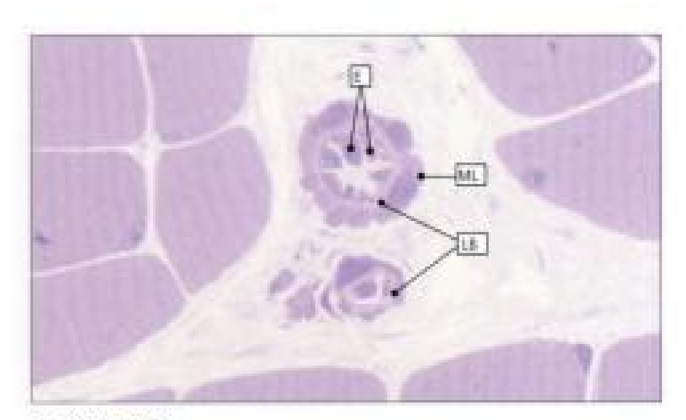


Fig. 9.7 Artériole.
Coupe mince en époxy, colorée au bleu de toluidine, de deux artérioles, montrant la lame basale (LB) qui apparaît comme une membrane peu colorée entourée par un certain nombre de cellules musculaires lisses (ML). Les cellules endothéliales internes (E) dans le plus gros vaisseau semblent cubiques, parce que ce vaisseau s'est contracté pendant la biopsie. Noter que les deux artérioles ne diffèrent pas seulement par leur taille mais aussi par le nombre de cellules musculaires.



SYSTÈME ARTÉRIEL

- les grosses artères élastiques ont une média constituée de couches concentriques de tissu élastique et de muscle lisse (par exemple l'aorte et les artères sous-clavières) ;
- les artères musculaires ont une média épaisse constituée de muscle lisse, encadrée par deux limitantes élastiques interne et externe (par exemple les artères coronaires) ;
- les artérioles sont les branches les plus petites du système artériel et comportent de 1 à 4 couches complètes de muscle lisse dans leur média.

La microcirculation commence au niveau des artérioles.

La microcirculation (Fig. 9.8) se compose des vaisseaux sanguins de petit calibre ayant des parois minces partiellement perméables, permettant le transport de certains constituants du sang vers les tissus et vice versa. La plupart de ces échanges entre le sang et les tissus se produisent dans des réseaux capillaires très étendus. Les artérioles les plus petites, ou méta-artérioles, se déversent dans le système capillaire. Les capillaires sont drainés par les premiers éléments du système veineux, les veinules.

Les capillaires sont spécialisés dans la diffusion de substances à travers leur paroi.

Les capillaires sont les plus petits vaisseaux du système circulatoire sanguin, avec un diamètre de 5 à 10 µm. Ils forment un réseau interconnecté complexe.

Les capillaires possèdent les parois les plus minces et sont le siège principal des échanges gazeux, permettant le transfert d'oxygène du sang dans les tissus et du gaz carbonique en sens inverse. Les fluides contenant de grosses molécules traversent la paroi capillaire dans les deux directions.

La paroi capillaire (Fig. 9.9) se compose de cellules endothéliales, d'une lame basale et de cellules contractiles disséminées, les péricytes .

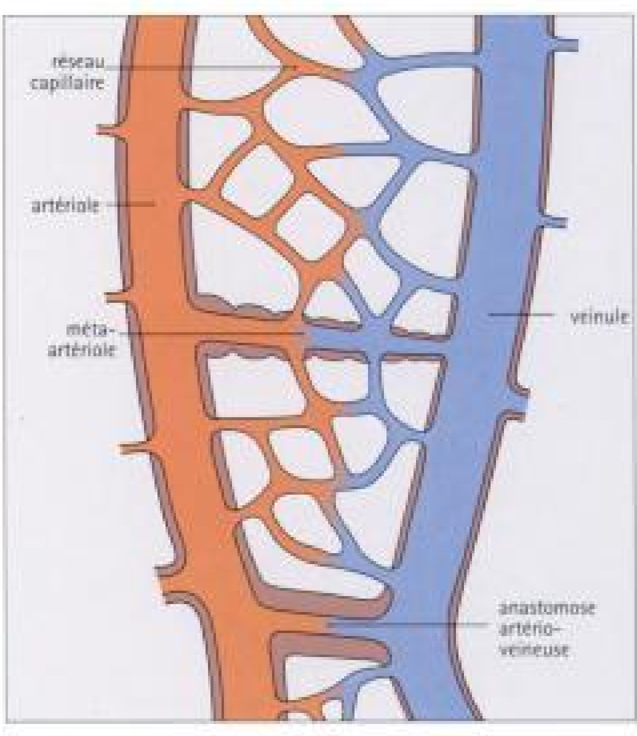
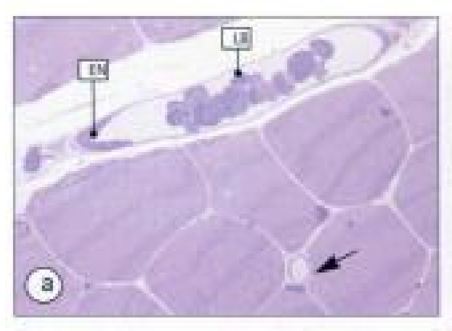
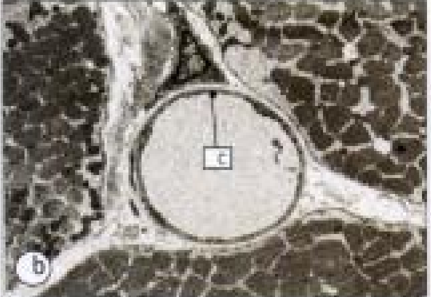


Fig. 9.8 Microcirculation.
Le sang circule depuis les artérioles vers les veinules à travers un réseau complexe de capillaires, naissant directement des artérioles ou des méta-artérioles plus petites. L'ouverture des anastomoses artério-veineuses court-circuite les réseaux (ou lits) capillaires.





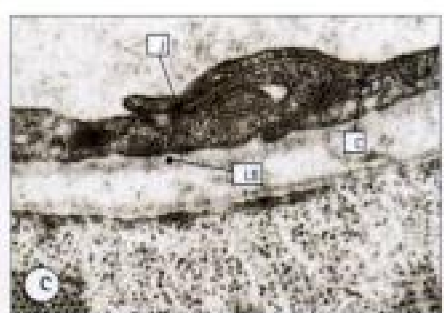


Fig. 9.9 Capillaire.
ⓐ Coupe longitudinale en époxy d'un capillaire, colorée par le bleu de toluidine. La paroi est composée presqu'entièrement d'une mince lame basale (LB), le cytoplasme endothélial revêtant sa surface interne n'étant pas visible à ce grossissement. Noter le noyau d'une cellule endothéliale (EN) à une extrémité. On voit un autre capillaire analogue en coupe transversale (flèche) entre des fibres musculaires.
ⓑ Capillaire indiqué par une flèche en a, en microscopie électronique. A ce faible grossissement, le cytoplasme endothélial (C) est tout juste visible, mais la lame basale est indistincte.
ⓒ Partie de la paroi capillaire en microscopie électronique à fort grossissement montrant la lame basale (LB), le cytoplasme endothélial (C) et la jonction d'ancrage (J) entre les cytoplasmes de deux cellules endothéliales adjacentes.

Il existe deux types de capillaires selon la structure de leurs cellules endothéliales continues ou fenestrées.

- Les capillaires avec un endothélium **continu** sont les plus répandus, les cellules endothéliales formant un revêtement interne complet sans espaces intercellulaires ni intracytoplasmiques (Fig. 9.10).
- Les capillaires avec un endothélium **fenestré** s'observent dans la muqueuse gastro-intestinale, les glandes endocrines et les glomérules rénaux (voir Fig. 15.7 et 15.13). Le cytoplasme des cellules endothéliales est percé de pores (fenestrations) qui traversent toute l'épaisseur du cytoplasme. Dans certains pores, on voit un mince diaphragme plus mince que la membrane plasmique, dont la nature est mal connue.

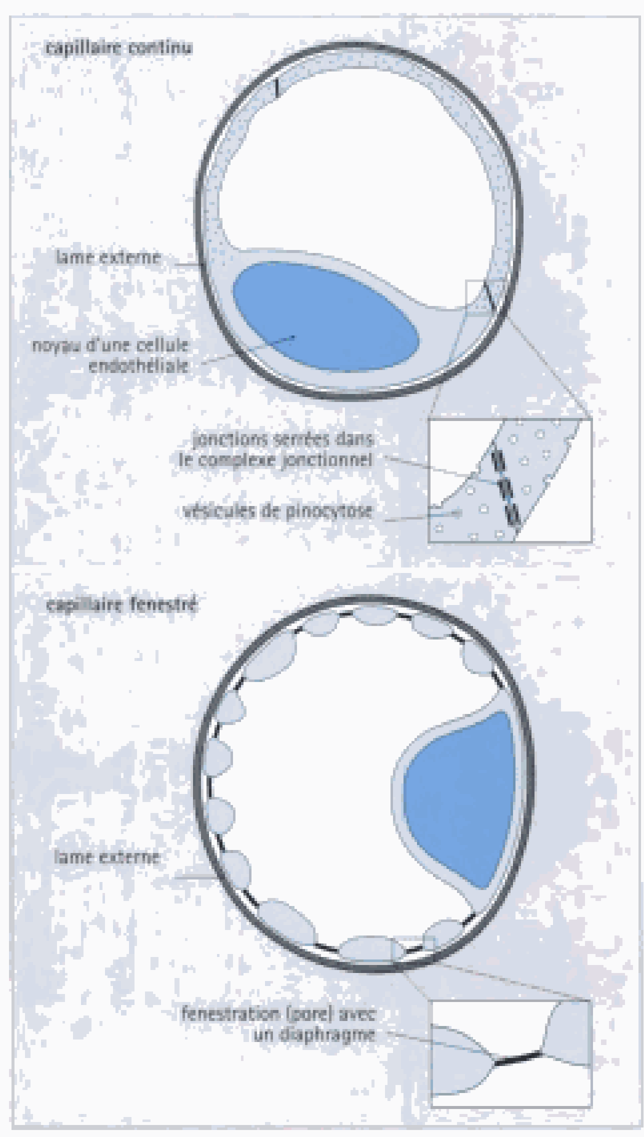


Fig. 9.10 Différents types de capillaires.
Il existe deux types de capillaires, continus et fenestrés. Dans les capillaires continus, les substances sont transportées à travers la paroi par pinocytose.

Les sinusoïdes sont des vaisseaux de grand diamètre à paroi mince.

On peut voir des vaisseaux hautement spécialisés appelés sinusoïdes dans certains organes comme le foie (voir Fig. 12.1) et la rate (voir Fig. 8.15). Comme les capillaires, ils sont revêtus d'un endothélium mais leur diamètre est plus grand et leur lame basale est peu développée, discontinue ou absente.

Leurs cellules endothéliales sont souvent très fenestrées, fréquemment avec de volumineux pores, et les espaces intercellulaires peuvent être importants.

LES CAPILLAIRES

- reçoivent le sang des artérioles ou des méta-artérioles ;
- sont constitués d'une simple couche de cellules endothéliales attachées à une lame basale ;
- la plupart d'entre eux ont une couche continue de cellules endothéliales jointives (type continu) ;
- quelques-uns possèdent des pores permettant la libre diffusion de la lumière vers les tissus (type fenestré).

Le sang des capillaires gagne le système des veinules.

Les capillaires se déversent dans des **veinules post-capillaires** qui sont les veines les plus petites, de 10 à 25 µm de diamètre. Elles ressemblent aux capillaires par leur structure, mais les péricytes y sont plus nombreux (Fig. 9.11).

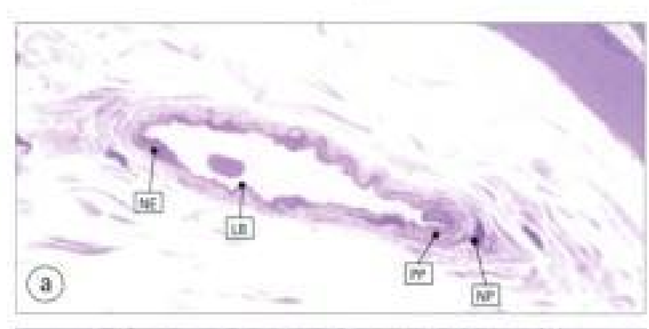
Les **grosses veinules collectrices** (20 à 50 µm de diamètre) succèdent aux veinules post-capillaires. La couche de péricytes devient continue et un environnement de fibres de collagène apparaît.

Lorsque les veinules collectrices deviennent plus grosses, les péricytes sont peu à peu remplacés par des cellules musculaires lisses qui forment une ou deux couches et on peut identifier une adventice contenant des fibres de collagène. Ce sont les **veinules musculaires** de 50 à 100 µm de diamètre. Ces veinules musculaires conduisent aux plus petites veines.

Les veines ont une paroi fine et transportent du sang à basse pression.

Le diamètre des veines varie de moins de 1 mm à 4 cm. Par rapport aux artères de diamètre extérieur comparable, les veines ont une lumière plus grande et une paroi plus mince ; elles sont habituellement collabées sur les coupes histologiques sauf si la fixation a été faite par perfusion.

Comme dans les artères, les parois veineuses contiennent une intima, une média et une adventice, mais elles sont moins distinctes et il est souvent difficile de reconnaître où finit une couche et où commence une autre. De plus, il existe des variations considérables dans la structure des parois veineuses en fonction de leur situation. La description suivante des veines



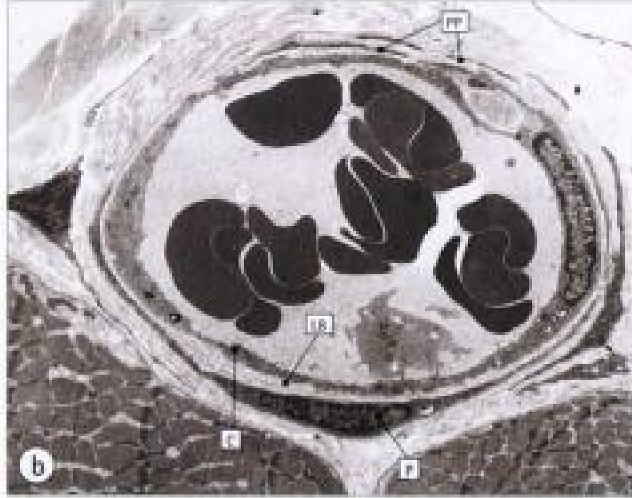


Fig. 9.11 Veinule post-capillaire.
ⓐ Coupe en époxy d'une veinule post-capillaire partiellement collabée, colorée par le bleu de toluidine. Le noyau endothélial (NE) et la lame basale (LB) sont visibles. Noter les prolongements de péricytes (PP) et le noyau d'un péricyte (NP) dans la paroi, mais les détails ne sont pas clairement visibles.
ⓑ Veinule post-capillaire en microscopie électronique, montrant plus nettement le cytoplasme endothélial (C), la lame basale (LB) et le péricyte (P). Noter que le prolongement fin du péricyte (PP) se glisse apparemment entre les couches de la lame basale.

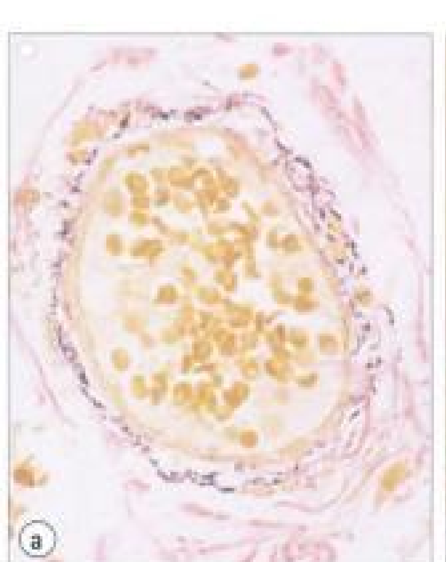
de différentes tailles est de ce fait une généralisation.

- Les **petites veines** font suite aux veinules musculaires et la structure de leur paroi est analogue, mais elles sont plus grosses, jusqu'à 1 mm de diamètre, avec des cellules musculaires plus clairement définies et des couches externes de fibres de collagène (Fig. 9.12a).
- Les **veines moyennes** ont un diamètre de 1 à 10 mm. Une couche interne de cellules endothéliales reposant sur une lame basale est séparée par une étroite zone de fibres de collagène d'une condensation peu distincte de fibres élastiques, constituant une limitante élastique interne discontinue.

  La tunique interne a une structure uniforme ne différant que par la quantité de fibres de collagène et de fibres élastiques interposées entre l'endothélium et la zone de condensation des fibres élastiques. A l'inverse, les tuniques externes, encore appelées média et adventice, souvent arbitrairement et de façon peu justifiée, varient considérablement quant à leur épaisseur, leur proportion de fibres de collagène et de fibres élastiques, leur muscle lisse (orientation des fibres musculaires surtout).
- Les **grosses veines** possèdent une tunique interne (intima) qui ressemble à celle des veines moyennes, mais il y a habituellement plus de fibres de collagène et de fibres élastiques entre la lame basale endothéliale et la limitante élastique, souvent nettement fragmentée. En dehors de la limitante élastique, on observe une couche de muscle lisse incluse dans du collagène. A l'extérieur se trouve une couche épaisse de collagène dans laquelle on voit des faisceaux longitudinaux de cellules musculaires lisses. Les fibres de collagène s'entremêlent avec des fibres élastiques (Fig. 9.12b).

Dans les grosses veines, la présence de valvules favorise le retour du sang vers le cœur.

La circulation sanguine veineuse se fait à basse pression et le retour veineux au cœur droit est aidé par les contractions des



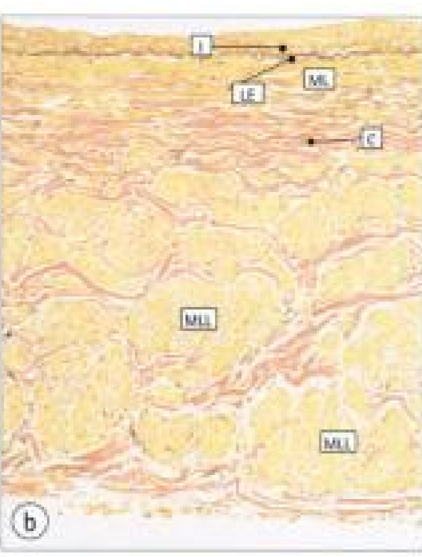


Fig. 9.12 Veines.
ⓐ Petite veine colorée par la méthode de Van Gieson pour le tissu élastique. Dans cette paroi, la disposition plutôt irrégulière du muscle lisse (jaune), du collagène (rouge) et des fibres élastiques (noir) est évidente.
ⓑ Paroi de la plus grosse veine du corps, la veine cave inférieure, colorée par la méthode de Van Gieson pour le tissu élastique. On peut distinguer l'intima (I) et la limitante élastique interne (LE), une couche de muscle lisse (ML, jaune) et une couche irrégulière de collagène dense (C, rouge). Ce collagène indique approximativement le début de l'adventice, la couche la plus épaisse des grosses veines, contenant de gros faisceaux de muscle lisse longitudinal (MLL).

muscles lisses de la paroi veineuse mais aussi par celles des muscles squelettiques environnants responsables des mouvements des bras et des jambes. Les veines des membres, qui transportent du sang contre la pesanteur, sont équipées de valvules empêchant le reflux du sang. Ces valvules sont de petits replis minces de l'intima qui se projettent dans la lumière et dont les bords libres se dirigent vers le cœur, pour empêcher un reflux. L'insuffisance de ces valvules dans les veines superficielles des membres inférieurs est la cause des varices.

On trouve aussi des valvules dans d'autres veines moyennes et grosses, leur nombre dépendant du sens du courant sanguin contre ou dans le sens de la pesanteur.

Des anastomoses artério-veineuses permettent au sang de court-circuiter le réseau capillaire.

En plus des artérioles, du lit capillaire et des veinules, il existe des vaisseaux supplémentaires qui court-circuitent le lit capillaire, faisant communiquer directement des artérioles avec des veinules. Ce sont les anastomoses artério-veineuses (voir Fig. 9.8).

A son extrémité artériolaire, l'anastomose artério-veineuse a une paroi épaisse, résultant principalement d'une couche importante de muscle lisse richement innervée. Les contractions de cette couche musculaire épaisse ferment la lumière de l'anastomose à son origine et détournent le sang vers le lit capillaire. Lorsque le muscle lisse se relâche, la lumière vasculaire s'ouvre, permettant au sang de s'écouler directement dans une veinule, court-circuitant ainsi le réseau capillaire.

Les anastomoses artério-veineuses sont très répandues mais elles prédominent dans certaines régions de la peau comme la pulpe des doigts, les lèvres, les oreilles et les orteils. On pense qu'elles jouent un rôle important dans la fonction thermorégulatrice de la peau (voir Chapitre 18), la fermeture des anastomoses dérivant le sang dans le système capillaire étendu de la peau et permettant ainsi une perte de chaleur, tandis que l'ouverture du vaisseau exclut le lit capillaire et conserve la chaleur.

Dans la pulpe des doigts, il existe un type d'anastomoses artério-veineuses hautement spécialisées, les glomus neuro-vasculaires, avec une extrémité artérielle très développée, le canal de Sucquet-Hoyer, reliant directement l'artère à l'extrémité veineuse. Ce canal est entouré de cellules musculaires particulières, les cellules glomiques, richement innervées par le système nerveux végétatif.

Les vaisseaux sanguins possèdent à la fois une innervation efférente et une innervation afférente.

Les vaisseaux sanguins, qui peuvent modifier de façon importante le calibre de leur lumière par contraction ou relâchement des fibres musculaires lisses, sont abondamment pourvus de fibres nerveuses sympathiques adrénergiques. L'excitation de ces nerfs provoque une contraction musculaire et une vasoconstriction.

Certains vaisseaux sanguins des muscles squelettiques ont aussi une innervation parasympathique cholinergique capable de produire une vasodilatation.

Dans certaines zones, les vaisseaux sanguins possèdent une innervation afférente qui fournit des informations sur la pression intraluminale (barorécepteurs) et le contenu en gaz du sang, gaz carbonique et oxygène (chémorécepteurs). Ces nerfs sont situés dans les sinus carotidiens et dans la région de la crosse aortique, de l'artère pulmonaire et des grosses veines arrivant au cœur.

Les nerfs afférents provenant des récepteurs des sinus carotidiens cheminent avec les nerfs glosso-pharyngiens vers les centres respiratoires du tronc cérébral.

SYSTÈMES PORTES SANGUINS

Un système porte relie deux systèmes capillaires.

Les circulations portes sont constituées de canaux veineux qui relient deux systèmes capillaires placés en série et sont indépendants de l'action du cœur.

La nature des vaisseaux portes de connexion varie d'un endroit à l'autre. Par exemple les vaisseaux du système porte hépatique (voir Fig. 12.2), qui relie les capillaires de l'intestin aux sinusoïdes du foie, sont de petites veines au voisinage des lits capillaires et des veines moyennes et grosses entre ces deux systèmes veineux. Dans l'autre système porte principal entre l'hypothalamus et la post-hypophyse (voir Fig. 14.3), les vaisseaux de connexion sont de gros capillaires et des veinules.

SYSTÈME CIRCULATOIRE LYMPHATIQUE

Le système lymphatique draine le liquide provenant des espaces intercellulaires tissulaires.

Les espaces intercellulaires de la majorité des tissus contiennent de petits tubes limités par un endothélium, avec une extrémité borgne, mais par ailleurs de structure identique à celle des capillaires sanguins. Ce sont les capillaires lymphatiques qui sont perméables aux liquides et aux molécules dissoutes dans le liquide interstitiel.

Dans certaines zones, les capillaires lymphatiques ont un endothélium fenestré et une lame basale discontinue, ce qui permet l'entrée de molécules plus grosses, telles que des protéines de haut poids moléculaire, des triglycérides, etc. Certaines cellules peuvent aussi entrer dans les lymphatiques, en particulier celles du système immunitaire.

Le réseau de capillaires lymphatiques agit comme un système de drainage éliminant l'excès de liquide (la lymphe) des espaces tissulaires. Normalement, la lymphe est un liquide limpide, incolore, mais celle provenant de l'intestin a souvent un aspect laiteux à cause de sa forte teneur en lipides absorbés. On l'appelle alors le chyle.

Les capillaires lymphatiques confluent pour constituer des vaisseaux à parois plus épaisses qui ressemblent à des veinules et à des veines moyennes.

La lymphe s'écoule lentement depuis le réseau capillaire vers les vaisseaux lymphatiques plus gros, le reflux étant empêché par de nombreuses valvules, similaires à celles des veines (Fig. 9.13).

En chemin vers les lymphatiques plus gros, la lymphe traverse un ou plusieurs ganglions lymphatiques ; elle entre dans les ganglions à la périphérie de leur face convexe et les quitte par un ou deux vaisseaux lymphatiques au niveau du hile concave (voir Fig. 8.8). Pendant cette traversée, tous les antigènes de la circulation lymphatique peuvent être reconnus par les cellules immuno-compétentes. Des lymphocytes activés, importants pour la défense immunologique, sont ajoutés à la lymphe.

Les plus gros vaisseaux lymphatiques ont une paroi musculaire et dirigent la lymphe vers les deux vaisseaux lymphatiques principaux :

- le canal thoracique, qui déverse la lymphe dans le système veineux, à la jonction des veines jugulaire interne et sous-clavière gauches ;
- le conduit lymphatique droit, plus variable, qui s'abouche à la jonction des veines jugulaire interne et sous-clavière droites.

Ces deux vaisseaux lymphatiques principaux cheminent le long des vertèbres lombaires et dorsales sur les parois abdominale et thoracique postérieures, recevant des vaisseaux lymphatiques au fur et à mesure qu'ils progressent vers les veines jugulaires.

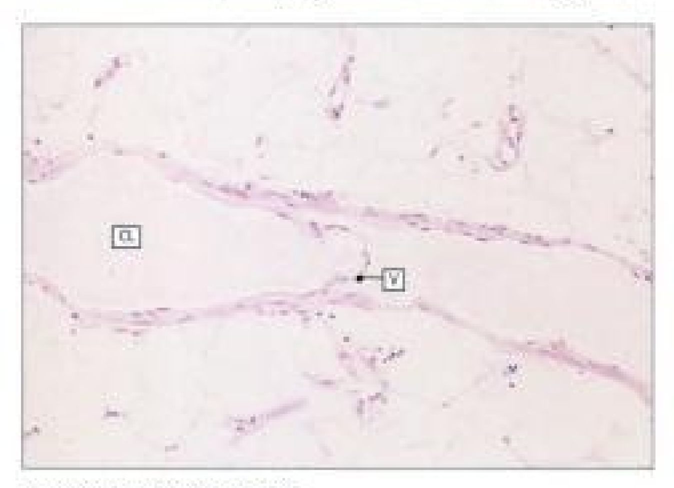


Fig. 9.13 Capillaire lymphatique.
Gros capillaire lymphatique (CL) contenant de la lymphe colorée en rose pâle. Noter les fines valvules (V) orientant le flux de lymphe.



DISSÉMINATION DU CANCER PAR LES LYMPHATIQUES

Tous les lymphatiques d'une région donnée déversent leur lymphe dans les ganglions lymphatiques drainant cette région (ganglions lymphatiques régionaux). Un tel drainage est particulièrement important pour la dissémination du cancer, puisque les cellules cancéreuses peuvent pénétrer dans les capillaires lymphatiques et être transportées par la lymphe. Les cellules cancéreuses peuvent aussi être emprisonnées dans un ganglion lymphatique régional où elles peuvent produire des tumeurs secondaires à distance du siège de la tumeur primitive (NdT : métastases)(voir Fig. 8.13).

Par exemple, la plupart des cancers du sein peuvent disséminer vers les ganglions lymphatiques régionaux du sein, dont la majorité se trouve dans le tissu sous-cutané de l'aisselle. Une palpation soigneuse des creux axillaires constitue, par conséquent, une partie essentielle de l'examen d'une malade chez laquelle on soupçonne un cancer du sein.

LE CŒUR

Le cœur est une pompe musculaire comprenant quatre cavités dont deux, les **oreillettes**, reçoivent le sang veineux de la grande et de la petite circulation tandis que les deux autres, les **ventricules**, chassent le sang dans les systèmes artériels de la grande et de la petite circulation. Entre les cavités et au niveau de la zone d'éjection du sang se trouvent les **valves cardiaques** empêchant le reflux du sang.

La paroi cardiaque est composée de l'épicarde, du myocarde et de l'endocarde.

La paroi du cœur est constituée de trois couches :

- une couche externe, l'**épicarde** ou péricarde viscéral, recouverte de cellules mésothéliales pavimenteuses destinées à former une surface extérieure lisse très fine (voir page 148) ;
- une couche moyenne, formant la masse de la paroi cardiaque, composée d'un muscle spécialisé, le muscle cardiaque ou **myocarde**, responsable de la fonction de pompe du cœur ;
- une couche interne lisse de revêtement, l'**endocarde**, recouverte de cellules endothéliales, directement au contact du sang circulant.

Le péricarde entoure le cœur et est tapissé de cellules mésothéliales.

Le cœur est enfermé dans un sac, le péricarde fibreux, composé de fibres de collagène et de fibres élastiques. Ce sac est revêtu en dedans par une couche de cellules mésothéliales pavimenteuses, le **feuillet pariétal du péricarde**. Cette couche lisse de mésothélium se réfléchit sur la surface externe du cœur pour constituer le **feuillet viscéral du péricarde**, appelé aussi **épicarde**.

La cavité péricardique est représentée par l'espace situé entre les feuillets péricardiques pariétal et viscéral. Elle contient une petite quantité de liquide séreux servant à lubrifier les surfaces et permettant de limiter les frottements lors des mouvements cardiaques.

L'épicarde qui recouvre directement le cœur est bordé d'une couche externe de cellules mésothéliales pavimenteuses. Ces cellules reposent sur un stroma de tissu de soutien de fibres de collagène et de fibres élastiques. L'épicarde contient aussi des artères volumineuses irriguant la paroi cardiaque et les plus gros affluents veineux acheminant le sang venant de la paroi du cœur. Les grosses artères (artères coronaires) et les grosses veines sont entourées de tissu adipeux qui s'étend dans l'épicarde (Fig. 9.14).

Les artères coronaires naissent au début de l'aorte, immédiatement au-dessus de la valve aortique, et cheminent à la surface du cœur dans l'épicarde, envoyant des branches profondément dans le myocarde. Cette situation superficielle des artères a une grande importance en pratique puisqu'elle permet d'effectuer des pontages chirurgicaux sur des artères obstruées.

Le myocarde est constitué d'un muscle strié spécialisé appelé muscle cardiaque.

La partie la plus volumineuse du cœur est le myocarde, qui est l'élément contractile, composé de fibres musculaires spécialisées appelées cellules myocardiques (voir Fig. 5.10).

La quantité de myocarde dans les différentes cavités cardiaques et le diamètre des fibres musculaires varient selon leur travail respectif (Fig. 9.15).

- Les oreillettes gauche et droite qui poussent le sang dans les ventricules contre une faible résistance et seulement en fin de diastole n'ont par conséquent qu'une mince couche de myocarde, composée de cellules de faible diamètre.
- Le ventricule droit éjecte le sang par la valve pulmonaire dans l'arbre artériel du poumon, vers les capillaires impliqués dans les échanges gazeux, puis dans le système veineux pulmonaire jusqu'à ce que le sang gagne l'oreillette droite (voir Fig. 9.1). Sa couche musculaire est donc d'épaisseur moyenne, composée de fibres de diamètre intermédiaire.
- Le ventricule gauche envoie le sang dans tout le corps contre une forte résistance, le système artériel de la grande circulation fonctionnnant sous une pression élevée. C'est donc à ce niveau que le myocarde est le plus épais, avec les fibres musculaires les plus grosses (voir Fig. 9.15b).

La surface externe du myocarde située sous le péricarde est lisse, mais sa surface interne, sous l'endocarde, porte de fortes saillies musculaires, les trabécules charnus, plus accentuées dans les ventricules. Les trabécules charnus sont recouverts par l'endocarde et n'interfèrent pas avec le flôt régulier du sang.

Dans les deux ventricules, le muscle cardiaque émet des prolongements (muscles papillaires) qui font saillie dans la cavité ventriculaire en direction des valves atrio-ventriculaires. Au sommet des muscles papillaires se fixent les cordages tendineux, minces cordons fibreux, qui attachent les valvules atrio-ventriculaires aux parois du cœur sous-jacentes.

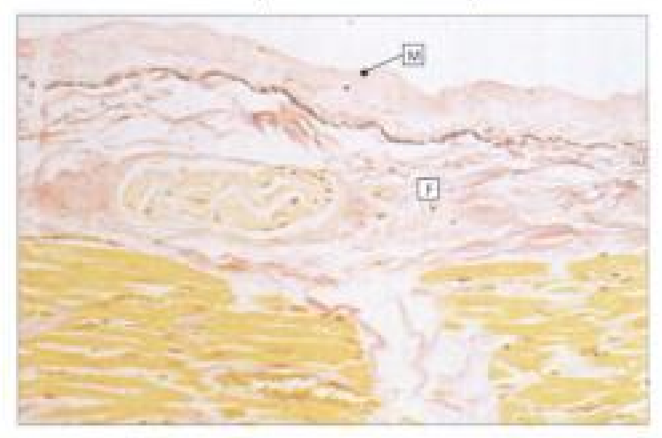
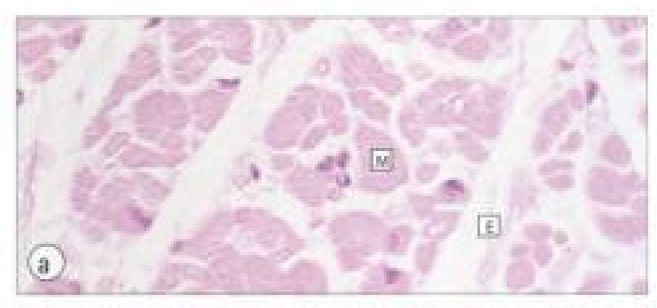


Fig. 9.14 Péricarde viscéral (épicarde).
Coupe d'épicarde mince montrant une couche étroite de fibres de collagène (F) contenant des fibres élastiques (noires), recouverte de cellules mésothéliales pavimenteuses (M) identiques à celles de la surface interne du péricarde pariétal (coloration de Van Gieson pour le tissu élastique).



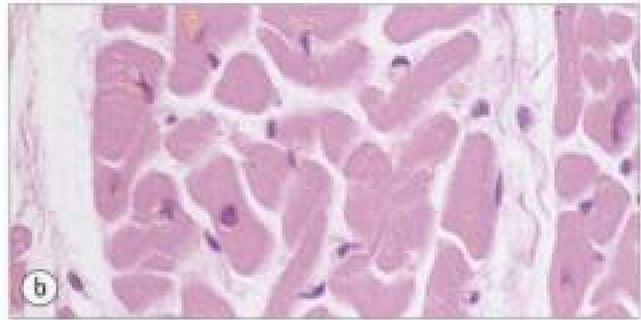


Fig. 9.15 Myocarde.
ⓐ Myocarde de l'oreillette gauche en coupe approximativement transversale. Les fibres myocardiques (M) forment un réseau interconnecté, séparé par un tissu de fibres de collagène lâche, l'endomysium (E).
ⓑ Myocarde du ventricule gauche en coupe approximativement transversale, au même grossissement que ⓐ. La structure générale est la même mais les fibres myocardiques sont plus épaisses avec de plus gros noyaux.

Les cellules musculaires cardiaques sécrètent l'hormone atriale natriurétique.
Les fibres myocardiques auriculaires, plus petites que celles des ventricules, contiennent de petites granulations neuro-endocrines, habituellement assez peu nombreuses, situées près du noyau. C'est dans l'oreillette droite qu'elles sont les plus abondantes. Ces granulations contiennent le facteur atrial natriurétique, secrété lorsque les fibres auriculaires sont excessivement étirées.

Cette hormone augmente l'excrétion de l'eau et des ions sodium et potassium par les tubes contournés distaux du rein. Elle diminue aussi la pression artérielle en inhibant la sécrétion de rénine par les reins et la sécrétion d'aldostérone par les surrénales (voir Chapitre 14).

L'endocarde tapisse l'intérieur des cavités cardiaques et son épaisseur varie selon les régions.
L'endocarde se compose de trois couches (Fig. 9.16) :

- La couche directement au contact du myocarde est formée de fibres de collagène irrégulièrement disposées, qui se fondent avec le collagène entourant le muscle cardiaque adjacent. Cette couche peut contenir quelques fibres de Purkinje, qui appartiennent au système de conduction de l'excitation cardiaque.
- La couche moyenne, la plus épaisse, se compose de fibres de collagène plus ou moins régulièrement disposées avec un nombre variable de fibres élastiques compactes prenant une disposition parallèle dans la partie la plus profonde de cette couche. Parfois on retrouve des myofibroblastes.
- La couche la plus interne comporte des cellules endothéliales pavimenteuses en continuité avec les cellules endothéliales recouvrant la paroi des vaisseaux qui entrent dans le cœur et en émergent.

L'endocarde est plus épais dans les oreillettes et plus mince dans les ventricules surtout le gauche. Ce surcroît d'épaisseur dans les oreillettes est lié presqu'entièrement à la couche moyenne fibroélastique (Fig. 9.16). Des zones limitées d'épaississement endocardique (lésions de jet) sont courantes, surtout dans les oreillettes, résultant des turbulences des courants sanguins dans la cavité.

Les valves cardiaques empêchent le reflux du sang dans la cavité qu'il vient de quitter.
Pendant la contraction des ventricules (systole), les deux valves suivantes empêchent le sang de refluer dans les oreillettes :

- la valve atrio-ventriculaire droite, ou tricuspide, située entre l'oreillette et le ventricule droits ;
- la valve atrio-ventriculaire gauche, bicuspide ou mitrale, placée entre l'oreillette et le ventricule gauches.

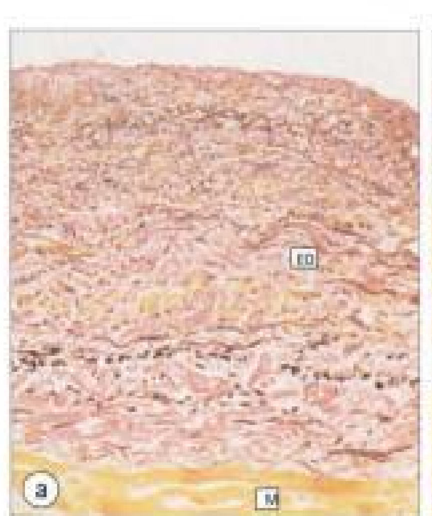
De même, pour empêcher le sang de refluer dans les deux ventricules à la fin de leur contraction, des valves s'interposent entre les ventricules et les gros vaisseaux qui leur correspondent :

- la valve pulmonaire entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire ;
- la valve aortique entre le ventricule gauche et l'aorte.

Un squelette de fibres de collagène amarre les valves aux cavités cardiaques.
Le cœur possède un squelette de fibres de collagène dont les principaux constituants sont les **trigones fibreux droit** et **gauche**, situés au niveau des quatre valves cardiaques.

Des prolongements des trigones entourent les valves, pour constituer des **anneaux valvulaires**, qui fixent la base de chaque valvule (cuspide). Les anneaux valvulaires du cœur gauche entourent les valves mitrale et aortique et sont plus épais qu'à droite où ils entourent les valves tricuspide et pulmonaire.

Le tissu de fibres de collagène de l'anneau de la valve aortique se prolonge vers le bas pour former une cloison (ou septum) fibreuse entre les ventricules droit et gauche, la **cloison membraneuse**. Ce n'est qu'une petite partie de la cloison séparant les ventricules droit et gauche dont la majorité est constituée de muscle cardiaque ; l'ensemble de la cloison interventriculaire est recouvert des deux côtés par l'endocarde. La partie membraneuse est située en haut de la cloison interventriculaire, sous la valve aortique.



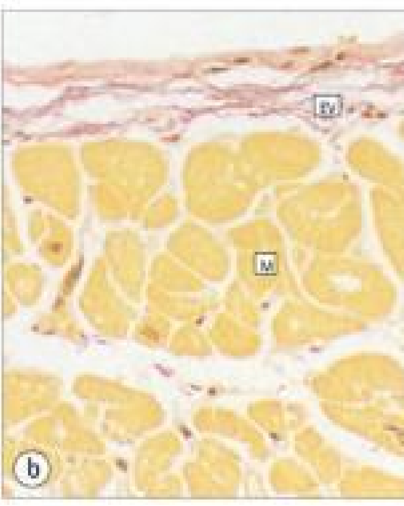


Fig. 9.16 Endocarde.
ⓐ Coupe d'endocarde de l'oreillette droite (EO) colorée par la méthode de Van Gieson pour le tissu élastique. Le collagène est coloré en rouge et les fibres élastiques en noir, le myocarde (M) est coloré en jaune. La nature des fibres de l'endocarde n'apparaît pas avec les colorations de routine par l'H.E. L'endocarde auriculaire est beaucoup plus épais que celui des ventricules.
ⓑ Coupe de l'endocarde ventriculaire gauche (EV) colorée par la même technique, au même grossissement. Il est plus mince que celui de l'oreillette et contient moins de fibres élastiques. Les fibres musculaires sont volumineuses (M).
La couche de cellules mésothéliales est toujours mal conservée dans des prélèvements post-mortem comme celui-ci.

Les valves aortique et pulmonaire ont trois valvules.
Les valves d'éjection des ventricules droit et gauche, les valves pulmonaire et aortique, se composent de trois valvules en forme de coupe (cuspides) dont les bords s'accolent étroitement lorsque les valves sont fermées. A cause de la forme des cuspides, on appelle parfois ces valves les valves semi-lunaires.

La base de chaque valve est fixée à un anneau de fibres de collagène et les jonctions entre une cuspide et une autre sont appelées commissures (Fig. 9.17).

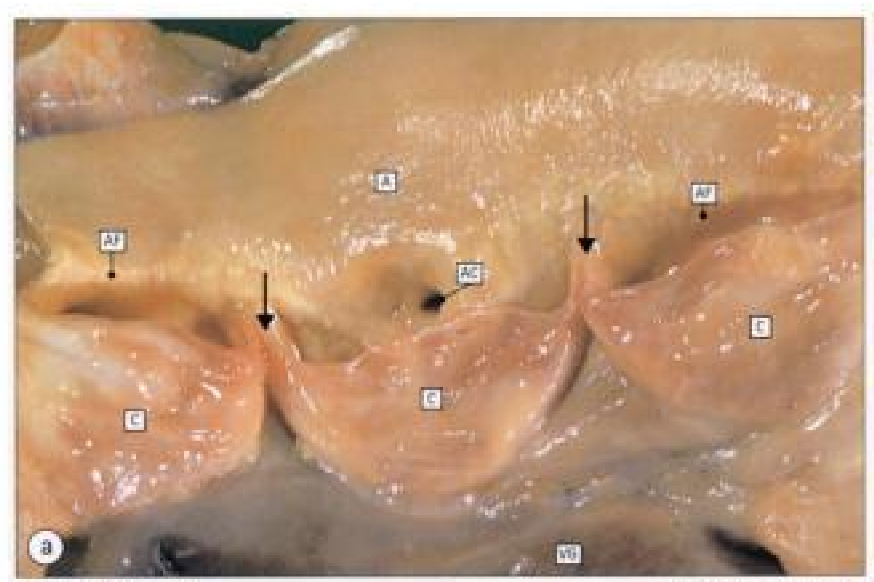
Les valves mitrale et tricuspide sont attachées au muscle cardiaque par des cordons tendineux.
Les valves atrio-ventriculaires ont des cuspides minces, fixées à leurs anneaux valvulaires respectifs par leur base et attachées sur leur face inférieure (ventriculaire) par de nombreux cordons tendineux fins, les cordages tendineux (Fig. 9.18). Ces derniers empêchent l'éversion des valvules dans l'oreillette pendant la contraction ventriculaire.

Les valves cardiaques sont constituées de tissu fibro-élastique et recouvertes par un endothélium.
En général, chaque valve a une lame centrale de fibres de collagène dense (la fibrosa) en continuité avec les fibres de collagène du trigone et de l'anneau fibreux valvulaire. La fibrosa est recouverte sur ses deux faces par une couche de tissu fibro-élastique et à l'extérieur par une couche de cellules endothéliales pavimenteuses. L'épaisseur des couches varie d'une valve à l'autre, d'un endroit à l'autre de la même valve et avec l'âge (Fig. 9.19).

Il existe des variations mineures de cette structure au niveau des valves atrio-ventriculaires dont la face inférieure ventriculaire est rugueuse, les rugosités marquant les points d'insertion des cordages tendineux. Ces cordages ne sont pas insérés seulement sur le bord libre des cuspides, mais aussi plus loin en arrière, et quelques petits cordages s'insèrent près de la base. Les fibres des cordages se confondent avec les fibres de collagène de la fibrosa centrale des cuspides.

Les valves atrio-ventriculaires peuvent aussi comporter, dans leur partie supérieure, une mince couche de fibres musculaires en continuité avec celles de la paroi auriculaire.

La valve aortique, outre la structure histologique générale des valves cardiaques, possède d'importants épaississements fibro-élastiques, là où les cuspides se joignent pendant sa fermeture. Ces épaississements sont parfois visibles sous la forme de lignes lanches (linea alba) immédiatement au-dessous du bord des cuspides, et présentent un nodule en leur centre (voir Fig. 9.17). On retrouve les mêmes structures, bien que moins apparentes, sur les cuspides de la valve pulmonaire, parce que la valve supporte une contrainte plus faible dans le système pulmonaire à basse pression.



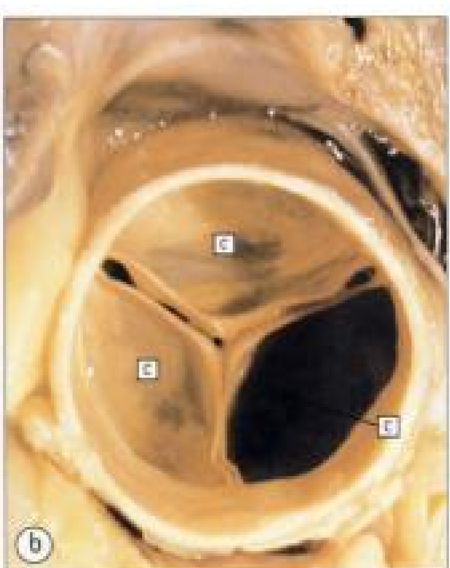


Fig. 9.17 Valve aortique.
ⓐ Valve aortique ouverte, située entre le ventricule gauche (VG) et la grosse artère d'éjection, l'aorte (A). Les trois cuspides (C) de la valve, les commissures (flèches), la naissance d'une des artères coronaires (AC) et l'anneau pâle de fibres de collagène de la valve (AF) sont bien visibles.
ⓑ Valve aortique fermée vue du dessus. Noter comment les trois cuspides (C) s'accolent étroitement. La pression du sang contre la valve fermée assure le débit sanguin coronaire pendant la diastole.

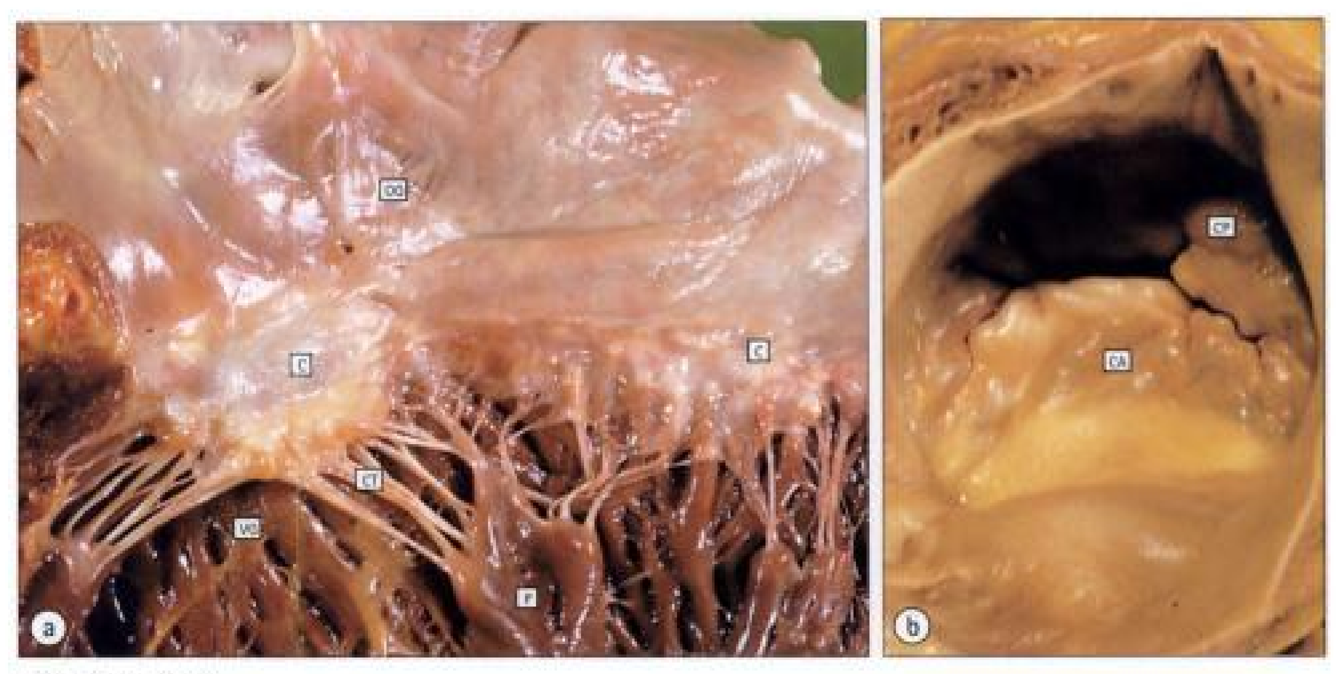


Fig. 9.18 Valve mitrale.

ⓐ Côté gauche du cœur ouvert, avec la valve mitrale située entre l'oreillette gauche (OG) et le ventricule gauche (VG). Elle a deux cuspides (C) dont les bords libres sont attachés aux muscles papillaires (P) par des cordages tendineux (CT) fins.

ⓑ Valve mitrale vue du dessus en position fermée. Il y a deux cuspides, l'une antérieure (CA), l'autre postérieure (CP).

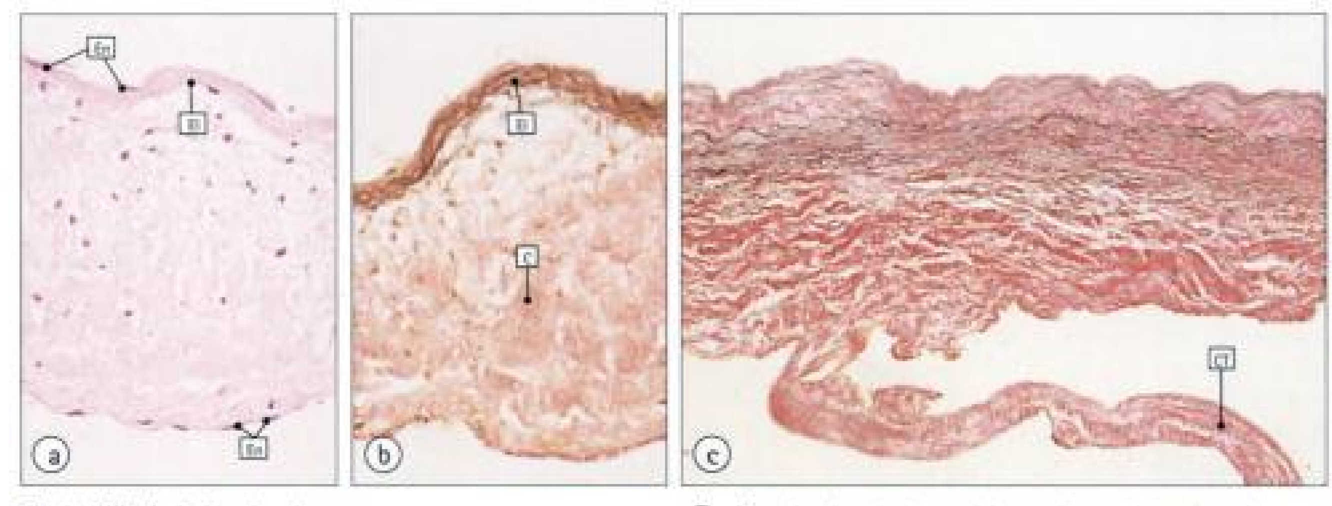


Fig. 9.19 Histologie des valves du cœur.

ⓐ Coupe de valve aortique colorée par l'H.E. à fort grossissement. La majeure partie de la cuspide se compose de tissu collagène lâche, avec des glycosaminoglycanes non colorés entre les fibres de collagène. Il y a une zone dense de tissu élastique (El) sur la face supérieure. Les cellules endocardiques pavimenteuses (En) se voient nettement à la surface de la valve.

ⓑ Coupe de valve aortique à fort grossissement, colorée par la méthode de Van Gieson pour le tissu élastique. Le tissu élastique dense (El) est coloré en noir, le collagène (C) en rouge.

ⓒ Coupe de valve près de son origine, sur l'anneau de la valve atrio-ventriculaire gauche, colorée par la méthode de Van Gieson pour le tissu élastique. La cuspide est composée de collagène coloré en rouge contenant quelques fibres élastiques noires. Le collagène est plus épais, plus dense et plus irrégulier sur cette face inférieure (ventriculaire) où les cordages tendineux (CT) s'insèrent. Ces cordages ont une structure analogue à celle d'un tendon (voir Fig. 13.9).



PATHOLOGIE DES VALVES CARDIAQUES

Il existe trois anomalies principales des valves cardiaques, toutes trois affectant le plus souvent les valves du cœur gauche.

Maladie valvulaire rhumatismale
Les valves du cœur sont endommagées pendant la phase aiguë d'une maladie de l'enfance, appelée rhumatisme articulaire aigu. La guérison de ces lésions provoque une cicatrice progressive des cuspides de la valve et leur composante élastique est remplacée par des masses irrégulières de fibres de collagène. Par conséquent, les valves deviennent plus rigides. De plus, les cuspides peuvent fusionner partiellement, ce qui limite leur capacité d'ouverture (sténose) ou de fermeture (insuffisance).

Calcification des valves
La calcification des valves atteint principalement la valve aortique, surtout si elle présente une malformation congénitale avec deux cuspides seulement (bicuspidie). Les valves s'épaississent et sont déformées par des cicatrices fibreuses et le dépôt de nodules de calcium (Fig. 9.20). Leur mobilité est réduite et le débit de sang du ventricule gauche pendant la systole diminue, conduisant à une insuffisance cardiaque .

Valvulite infectieuse (endocardite infectieuse)
Les valves cardiaques peuvent être infectées par des bactéries ou des champignons, le plus souvent lorsqu'elles étaient au préalable endommagées, par exemple par un rhumatisme articulaire aigu. Les valves endommagées sont le siège de microthrombi (sang coagulé) dans lesquels les micro-organismes se fixent et prolifèrent.

Les signes de l'infection sont de deux ordres :
- les tissus valvulaires peuvent s'éroder et être détruits ;
- des fragments de thrombus peuvent se détacher, migrer dans la grande circulation et aller se bloquer dans une petite artère.



Fig. 9.20 Valve calcifiée.
Valve aortique épaissie et déformée par une cicatrice fibreuse et des nodules calcifiés (NC). Comparer avec la valve normale de la figure 9.17b.

Le système de conduction du cœur est constitué de fibres musculaires modifiées.
La contraction du cœur est involontaire, à une fréquence d'environ 70/mn.

Les contractions rythmiques des oreillettes et des ventricules ne dépendent pas d'une excitation nerveuse, mais d'impulsions produites dans le cœur lui-même. Cela autorise les transplantations cardiaques qui seraient autrement impossibles car au cours de l'intervention, tous les nerfs destinés au cœur sont sectionnés. Toutefois, le système nerveux végétatif contrôle la fréquence des battements cardiaques. L'excitation du parasympathique la diminue tandis que l'excitation du sympathique l'augmente.

Le système de conduction du cœur est constitué de fibres musculaires modifiées qui agissent comme des cellules transmettrices plutôt que comme des cellules contractiles.

L' impulsion pour la contraction naît d'une petite structure, le **nœud sinusal**, qui agit comme un pacemaker et stimule la contraction auriculaire. L'impulsion traverse l'oreillette et arrive à un autre nœud, le **nœud atrio-ventriculaire**.Celui-ci déclenche, avec un certain retard, la contraction des ventricules, l'impulsion descendant le long de faisceaux spécialisés, le tronc du faisceau de His, ses branches droite et gauche et les fibres de Purkinje, dont les plus distales atteignent la masse du muscle ventriculaire (Fig. 9.21).

L'excitation du nœud sinusal régularise la fréquence cardiaque.
Le nœud sinusal est situé à l'entrée de la veine cave supérieure, dans l'oreillette droite (Fig. 9.22a et b). C'est une structure linéaire curviligne, de 1 à 1,5 cm de longueur et de 0,1 à 0,15 cm de largeur, placée sur la face externe de la jonction entre la veine cave et l'oreillette, immédiatement sous le péricarde.

Sa position est constante, mais il est si petit qu'il est invisible à l'oeil nu.

Le nœud sinusal se compose d'un réseau irrégulier de fibres musculaires de 3 à 4 µm de diamètre, considérablement plus petites que les fibres musculaires auriculaires.

Contrairement aux cellules musculaires cardiaques, les fibres du noeud sinusal n'ont pas de stries scalariformes, mais sont unies par des desmosomes. Elles renferment quelques myofibrilles, mais n'ont pas de striation organisée.

Les cellules du nœud sinusal sont entourées d'un tissu de soutien riche en fibres de collagène et contenant de nombreux vaisseaux sanguins, comprenant une artère centrale volumineuse, l'artère nodale. On peut voir à sa périphérie de nombreuses fibres nerveuses.

Le potentiel d'action émis par le nœud sinusal gagne rapidement le nœud atrio-ventriculaire, provoquant, dans son trajet, la contraction auriculaire.

On a longtemps pensé que le potentiel d'action gagnait le nœud atrio-ventriculaire par diffusion dans les fibres musculaires auriculaires. Mais cela est probablement inexact car on a trouvé des faisceaux spécifiques de muscle auriculaire, le muscle auriculaire internodal, qui conduisent le potentiel d'action de façon préférentielle. On a décrit jusqu'à présent trois faisceaux spécifiques de ce type, les tractus internodaux antérieur, moyen et postérieur, indiscernables histologiquement des autres fibres auriculaires.

Le nœud atrio-ventriculaire est constitué de fibres musculaires spécialisées.

Le nœud atrio-ventriculaire est situé sous l'endocarde de la paroi interne de l'oreillette droite, juste en face de l'ouverture du sinus coronaire, immédiatement au-dessus de l'anneau de la valve tricuspide. Ainsi il se trouve à la base de la cloison interauriculaire, à la jonction entre les oreillettes et les ventricules et entre le trigone fibreux et l'endocarde.

Histologiquement, le nœud atrio-ventriculaire se compose d'un réseau de petites fibres musculaires identiques à celles du nœud sinusal mais disposées plus régulièrement. Comme celles du nœud sinusal, les fibres du nœud atrio-ventriculaire sont entourées d'un stroma de fibres de collagène. Elles ont une vascularisation et une innervation abondantes.

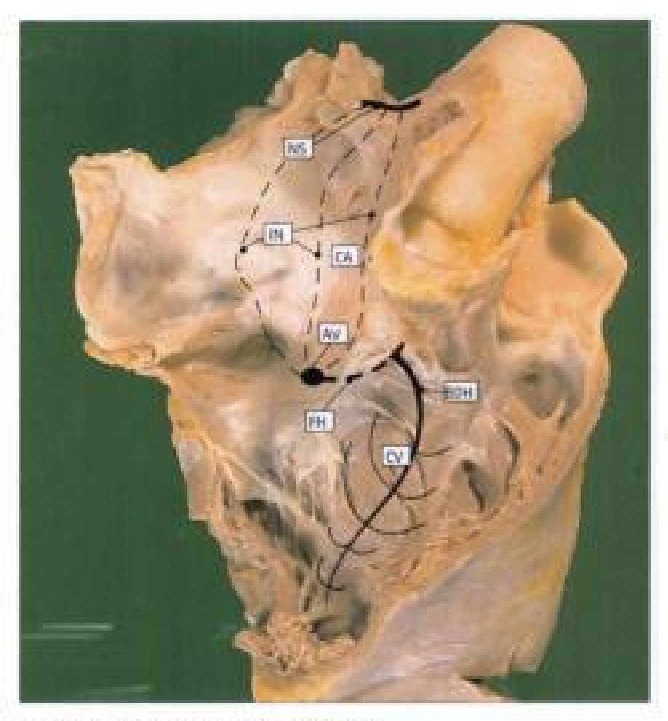
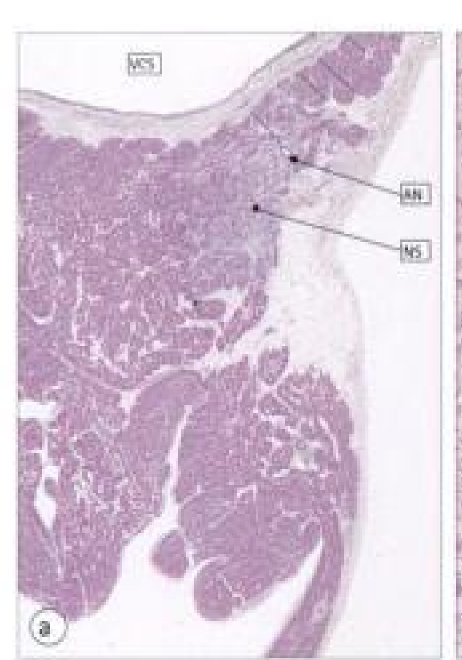


Fig. 9.21 Système de conduction du cœur.
Cœur droit ouvert et disséqué pour exposer les cloisons interauriculaire (CA) et interventriculaire (CV). Le nœud sinusal (NS), le muscle auriculaire internodal (IN), le nœud atrio-ventriculaire (AV), le faisceau de His (FH) et sa branche droite (BDH) sont indiqués. La branche gauche chemine sur le côté gauche de la cloison interventriculaire.



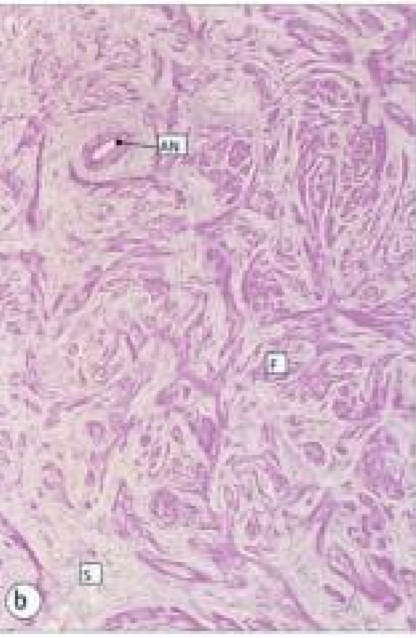


Fig. 9.22 Nœud sinusal.
ⓐ Nœud sinusal (NS) situé dans la cloison interauriculaire, près de l'abouchement de la veine cave supérieure (VCS). Le nœud est mis en évidence sur cette coloration pentachrome par la coloration bleue intense du tissu de soutien de fibres de collagène dans lequel sont incluses les cellules du pacemaker du cœur. Noter l'artère nodale (AN).
ⓑ Réseau tourbillonnant irrégulier des petites fibres nodales (F) incluses dans le stroma fibrocollagène épais (S), à grossissement moyen. Noter une petite artère nodale (AN).

Le faisceau de His et ses branches transmettent l'impulsion aux fibres de Purkinje et aux ventricules.

Les petites fibres de l'extrémité antérieure du nœud atrio-ventriculaire, plus régulièrement disposées, se continuent par un faisceau distinct de fibres parallèles qui forment le faisceau principal conduisant le potentiel d'action depuis le nœud atrio-ventriculaire jusqu'aux ventricules. Ce faisceau conducteur, le **faisceau de His**, pénètre dans le collagène du trigone fibreux et chemine ensuite en avant sur une courte distance le long du bord supérieur de la cloison interventriculaire musculaire, avant de se diviser en branches droite et gauche.

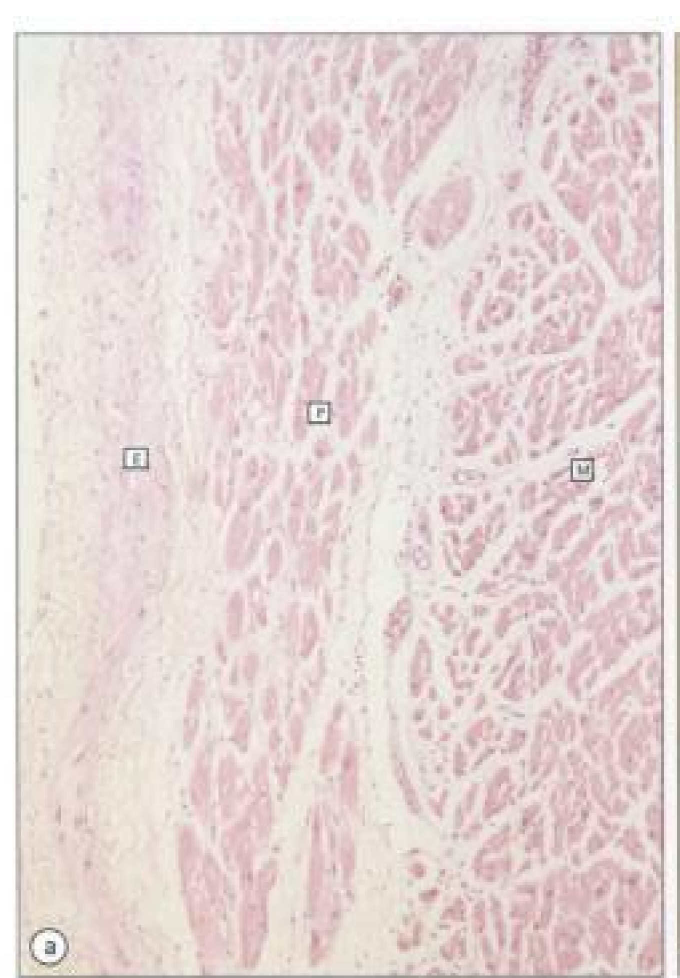
La branche gauche s'étend en éventail sur une large surface, sous forme de fibres individuelles qui quittent le tronc du faisceau de His. Les autres fibres constituent la branche droite.

- Les faisceaux de la branche gauche cheminent sous l'endocarde, du côté gauche de la cloison interventriculaire, en formant deux groupes principaux, l'un postérieur, l'autre antérieur plus petit.
- La branche droite chemine vers le bas sous l'endocarde, du côté droit de la cloison interventriculaire, sous forme d'un faisceau unique.

Les branches droite et gauche du faisceau de His sont reliées à un réseau complexe de fibres de conduction spécialisées, les **fibres de Purkinje**, de grande taille, avec un cytoplasme vacuolaire lié à sa forte teneur en glycogène, et entre lesquelles s'interposent de rares myofibrilles. Le fibres de Purkinje forment des amas qui peuvent contenir jusqu'à 6 fibres environ (Fig. 9.23).

Le cœur possède une riche vascularisation.

En raison de son activité contractile permanente, le cœur a un besoin énorme d'énergie et, par conséquent, d'une vascularisation substantielle. Le ventricule gauche, qui demande le plus



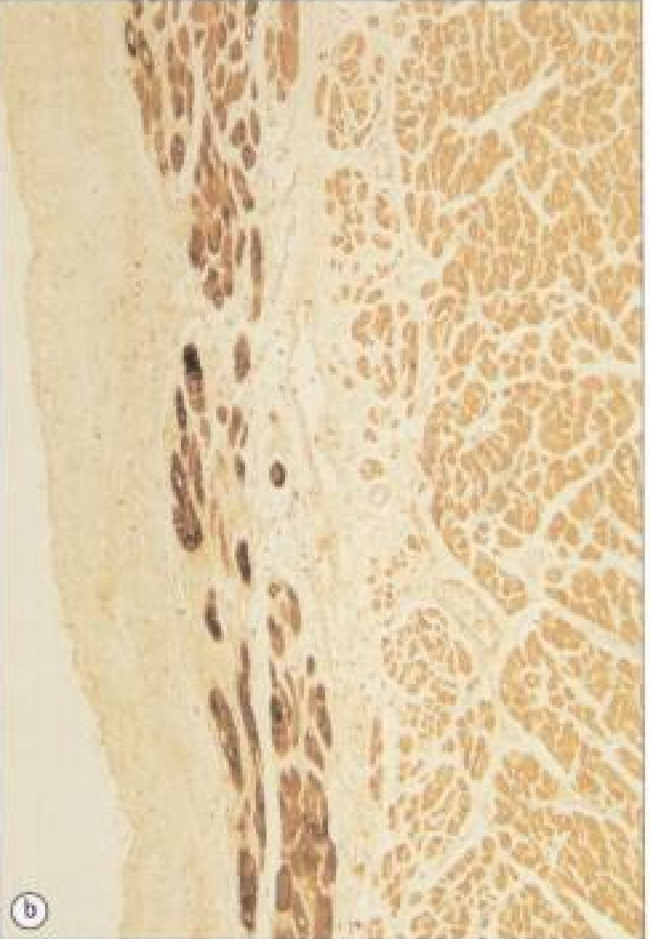


Fig. 9.23 Fibres de Purkinje.
ⓐ Grosses fibres de Purkinje, peu colorées (P), situées juste en dessous de l'endocarde (E) tapissant le septum interventriculaire et séparées du myocarde (M) par une zone de tissu fibrocollagène lâche.
ⓑ Les fibres de Purkinje se distinguent des fibres cardiaques " normales " par leur fort contenu en glycogène détectable par une coloration au PAS, et par un taux élevé de protéine αB-cristalline, révélée ici par une technique à l'immunoperoxydase.

d'oxygène, est le plus vascularisé. Ainsi, toute interruption de l'irrigation artérielle cardiaque affectera particulièrement la structure et la fonction de ce ventricule (voir Fig. 9.24).

Le cœur est irrigué par les artères coronaires droite et gauche qui naissent directement de l'aorte, immédiatement au-dessus des deux cuspides aortiques droite et gauche (Fig. 9.17a).

Histologiquement, ce sont des artères musculaires de taille moyenne (voir Fig. 9.5), qui cheminent dans le péricarde et envoient des branches dans le myocarde, avec un fin réseau capillaire autour de chaque cellule musculaire cardiaque. La partie la moins bien perfusée du muscle ventriculaire gauche est la partie située juste sous l'endocarde.

Les affluents veineux cheminent avec les artères principales avant de se drainer dans un gros canal veineux, le sinus coronaire, qui chemine dans le sillon auriculo-ventriculaire, sur la face postérieure du cœur, avant de s'ouvrir dans l'oreillette droite.



LE CŒUR

- possède un noyau fibreux central et trois couches distinctes : l'épicarde, le myocarde et l'endocarde ;
- l'épicarde (ou péricarde) recouvre la surface externe du cœur, contient les branches des artères coronaires principales et est tapissé extérieurement par un mésothélium lisse ;
- le myocarde est le composant contractile du cœur ; il est constitué de fibres musculaires striées réunies par des stries scalariformes ;
- l'endocarde recouvre la face interne des cavités cardiaques et est tapissé par des cellules endothéliales aplaties reposant sur un tissu fibro-élastique ;
- le système de conduction est composé de fibres musculaires modifiées pour transmettre la conduction plutôt que la contraction ;
- les valves possèdent un squelette fibreux central recouvert par du tissu fibro-élastique et un endothélium sus-jacent ;
- les cellules musculaires auriculaires sécrètent le facteur auriculaire natriurétique ;
- le cœur est richement vascularisé par deux artères coronaires principales (droite et gauche) naissant directement de l'aorte, juste au-dessus de l'anneau de la valve aortique.



MALADIES CORONARIENNES

La maladie cardiaque la plus fréquente est la réduction du diamètre des artères coronaires par l'athérome qui, en diminuant son irrigation sanguine, et donc son apport en oxygène, réduit l'efficacité du ventricule gauche. Les artères coronaires sont particulièrement concernées par l'athérome, avec deux conséquences graves sur la fonction du ventricule gauche.

Angine de poitrine

Une réduction progressive de la lumière des artères coronaires par l'athérome diminue l'oxygénation du ventricule gauche. Cela conduit à une douleur thoracique caractéristique, l'angine de poitrine, généralement déclenchée par un effort qui augmente le travail du ventricule gauche.

Infarctus du myocarde

Une obstruction complète d'une des artères coronaires ou de leurs branches (voir Fig. 9.6) a pour conséquence l'absence d'apport de sang et d'oxygène à une zone du muscle cardiaque. Les fibres musculaires se nécrosent et ne peuvent pas être remplacées. C'est l'infarctus du myocarde (Fig. 9.24), familièrement appelé attaque cardiaque.

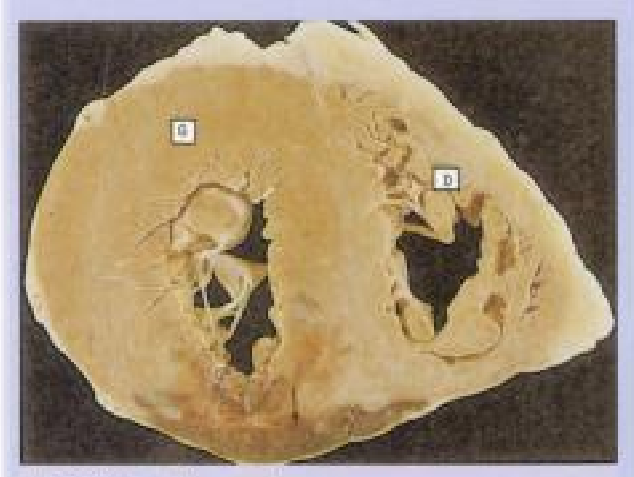
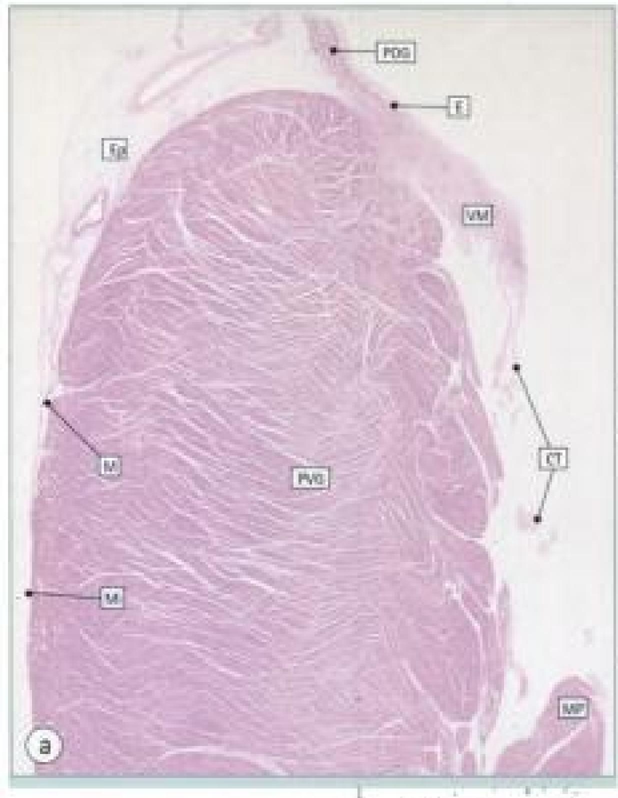


Fig. 9.24 Infarctus du myocarde.
Coupe transversale des ventricules gauche (G) et droit (D). Le myocarde ventriculaire gauche est hypertrophié à la suite d'une hypertension artérielle persistante. Une partie de la paroi du ventricule gauche et de la cloison interventriculaire est de couleur rougeâtre (flèche), correspondant au site d'un infarctus (c'est-à-dire de la mort du tissu liée à un arrêt brusque de son irrigation sanguine) causé par l'occlusion d'une artère coronaire. Du sang a diffusé dans le myocarde nécrosé et une rupture du cœur est imminente.





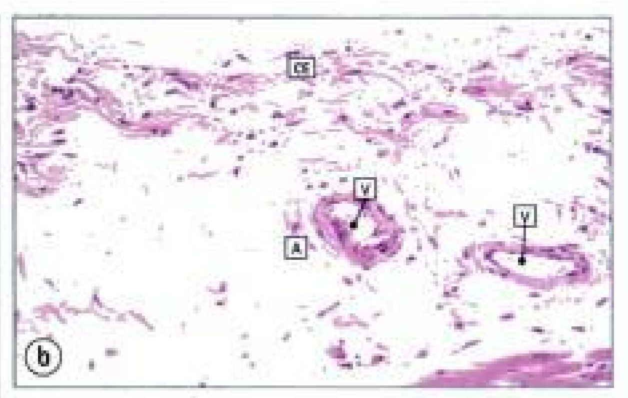


Fig. 9.25 Histologie du cœur.
ⓐ Partie de la paroi de l'oreillette gauche (POG) et du ventricule gauche (PVG), à faible grossissement. On voit aussi une partie de la valve mitrale (VM), des muscles papillaires (MP) et des cordages tendineux (CT). Noter que la paroi de l'oreillette gauche a un endocarde (E) relativement épais, tandis qu'on ne peut distinguer le mince endocarde du ventricule gauche à ce grossissement. Trois variétés de péricarde - épais (Ep), mince (MI) et moyen (M) - peuvent s'observer sur la face externe du cœur.
ⓑ Péricarde d'épaisseur moyenne, à moyen grossissement, provenant de la zone M de ⓐ. La couche externe (CE) est du tissu comprenant des fibres de collagène et des fibres élastiques recouvert d'un mésothélium. Au-dessous se trouve une couche étroite de tissu adipeux (A) contenant des vaisseaux sanguins (V).

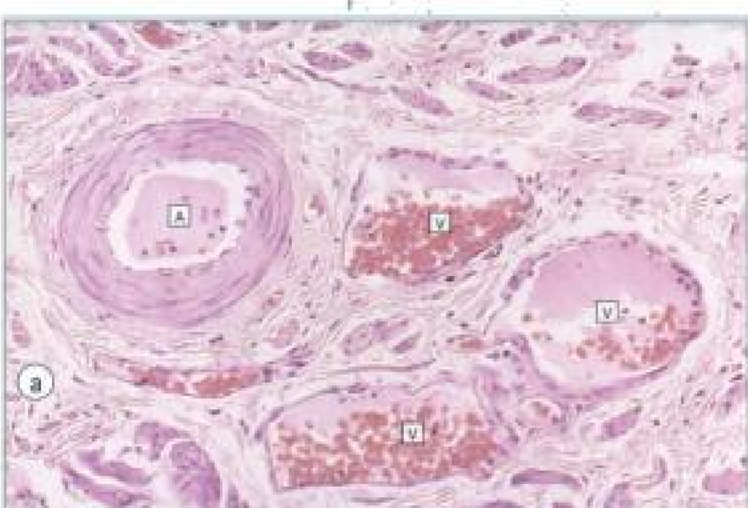
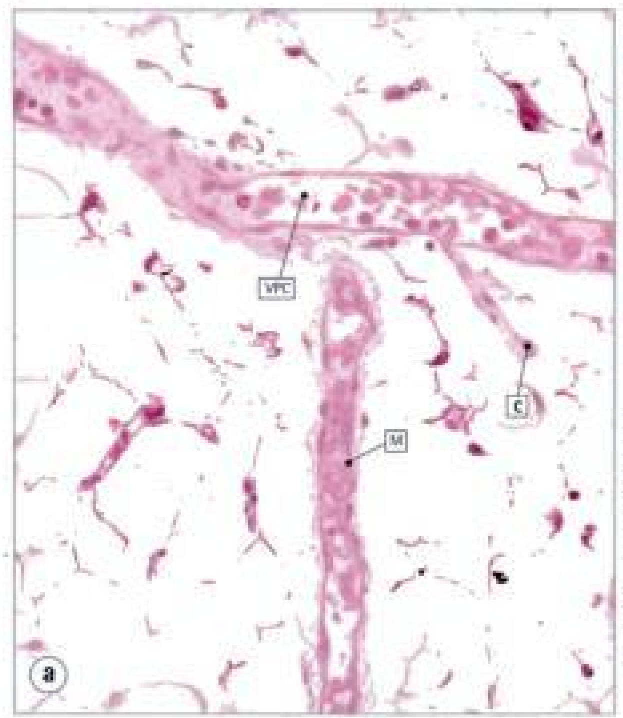




Fig. 9.26 Petits et gros vaisseaux sanguins.
ⓐ Microphotographie montrant une petite artère musculaire (A) coupée transversalement, avec des petites veines (V) dont la paroi est distendue pour certaines. Avec la coloration à l'H.E., les lames élastiques sont difficiles à distinguer. Les colorations spéciales pour le tissu élastique les rendent plus nettes (voir Fig. 9.5b et c).
ⓑ Artère élastique typique de la grande circulation, ici l'aorte, colorée à l'H.E., à fort grossissement. La média est très épaisse, avec des couches successives de muscle lisse et de lames intensément éosinophiles, légèrement réfringentes, de tissu élastique.





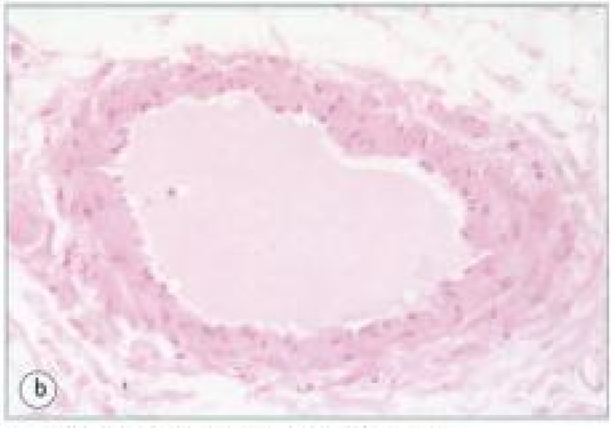
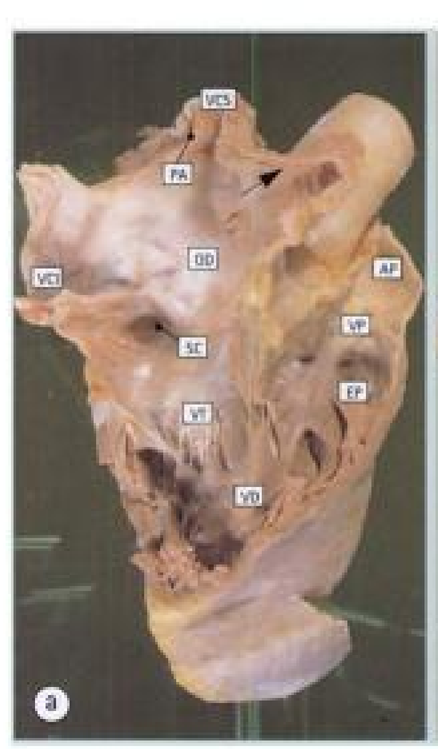


Fig. 9.27 Petits vaisseaux sanguins et lymphatique.
ⓐ Microphotographie de petits vaisseaux du tissu adipeux, montrant des capillaires. Un capillaire (C) débouche dans une veinule post-capillaire (VPC) dans laquelle débouche également une méta-artériole (M) directe.
ⓑ Microphotographie d'un gros vaisseau lymphatique contenant de la lymphe colorée en rose. Remarquer que le muscle de la média se confond avec l'adventice peu distincte. Les noyaux de quelques cellules endothéliales sont visibles.



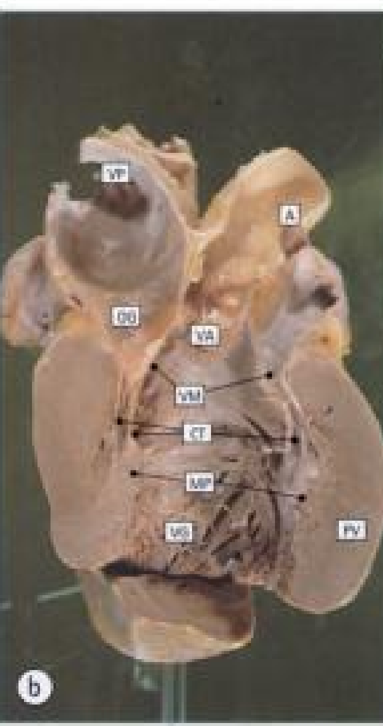


Fig. 9.28 Anatomie du cœur.
ⓐ Cœur droit ouvert. Dans l'oreillette droite (OD), noter l'ouverture de la veine cave supérieure (VCS), de la veine cave inférieure (VCI) et du sinus coronaire (SC), ainsi que la mince paroi auriculaire (PA). La flèche indique l'emplacement du nœud sinusal.
Dans le ventricule droit (VD), remarquer les cuspides de la valve atrio-ventriculaire droite (tricuspide) (VT) entre le ventricule et l'oreillette, la voie d'éjection pulmonaire (EP) avec la valve pulmonaire (VP) interposée entre cette zone et le tronc de l'artère pulmonaire (AP).
ⓑ Cœur gauche ouvert. Le sang arrive dans l'oreillette gauche (OG) par la veine pulmonaire (VP) et la quitte en traversant la valve atrio-ventriculaire (mitrale, bicuspide) (VM) pour entrer dans le ventricule gauche (VG).
Dans le ventricule gauche, noter l'épaisse paroi musculaire (PV), les muscles papillaires (MP) et les cordages tendineux (CT) qui relient les muscles papillaires aux cuspides de la valve mitrale. Le sang quitte le ventricule gauche par la valve aortique (VA) pour pénétrer dans l'aorte (A).



1. LE CŒUR
   (a) les artères coronaires principales cheminent dans l'épicarde
   (b) les cellules myocardiques ont un noyau central et sont striées
   (c) l'endocarde contient du tissu élastique
   (d) les valves sont constituées de tissu collagène dense et sont recouvertes d'endocarde
   (e) le sac péricardique est tapissé de cellules mésothéliales

2. LE SYSTÈME ARTÉRIEL
   (a) les grosses artères élastiques ne contiennent pas de muscle lisse dans leur média
   (b) les artères musculaires possèdent deux limitantes élastiques interne et externe
   (c) les artères musculaires n'ont pas d'intima
   (d) le tonus du muscle lisse est régulé par des facteurs sécrétés par l'endothélium et par l'innervation du système nerveux autonome
   (e) les vasa vasorum irriguent la paroi des grosses artères

3. SYSTÈME DE CONDUCTION CARDIAQUE
   (a) les contractions cardiaques prennent naissance dans le nœud sinusal
   (b) le muscle auriculaire internodal transmet le potentiel d'action directement aux branches droite et gauche du faisceau
   (c) les fibres de Purkinje ne peuvent se distinguer des cellules myocardiques adjacentes
   (d) le nœud atrio-ventriculaire donne naissance directement au faisceau de His
   (e) le nœud atrio-ventriculaire est la seule partie du système de conduction constitué de tissu neuronal

4. SYSTÈME CIRCULATOIRE LYMPHATIQUE
   (a) les capillaires lymphatiques absorbent les fluides de l'espace extracellulaire
   (b) le terme " chyle " est utilisé pour décrire la lymphe riche en lipides venant du tube digestif
   (c) les gros vaisseaux lymphatiques possèdent du muscle lisse dans leur paroi
   (d) les valves facilitent la circulation de la lymphe
   (e) la lymphe qui traverse les ganglions lymphatiques rejoint le système veineux par l'intermédiaire d'un gros vaisseau lymphatique appelé canal thoracique

10. Appareil respiratoire

INTRODUCTION

L'appareil respiratoire transfère l'oxygène de l'air dans le sang et élimine de ce dernier le gaz carbonique.

L'oxygène du sang est utilisé dans les mécanismes de respiration cellulaire qui produisent du gaz carbonique comme résidu. Les échanges gazeux ont lieu dans la partie distale de l'appareil respiratoire où les cavités remplies d'air (sacs alvéolaires) sont en contact étroit avec des vaisseaux sanguins à paroi mince. La partie proximale de l'appareil respiratoire (voies aériennes supérieures) est constituée d'une suite de passages par lesquels l'air circule entre l'atmosphère et les sites d'échanges gazeux des sacs alvéolaires (Fig. 10.1). Au cours de son cheminement vers ces derniers, l'air est nettoyé (par élimination des substances particulaires) et humidifié, et sa température est à peu près égale à celle des extensions les plus profondes des bronches.

De plus, la partie proximale de l'appareil respiratoire possède des structures spécialisées impliquées dans la perception des odeurs et des saveurs (muqueuse olfactive) et la production des sons (larynx).

fosses nasales
rhino-pharynx
épiglotte
larynx
oesophage
trachée
bronche souche
ramifications bronchiques
petites bronches
bronchioles
partie distale de l'appareil respiratoire (lieu des échanges gazeux)

Fig. 10.1 Voies aériennes supérieures.
Schéma représentant les différentes parties de l'appareil respiratoire qui permettent les mouvements de l'air, de l'atmosphère jusqu'aux parties distales de l'appareil respiratoire où s'effectuent les échanges gazeux.

VOIES AÉRIENNES SUPÉRIEURES

Un épithélium cilié, sécrétant du mucus, tapisse les voies aériennes supérieures.

L'architecture des fosses nasales et des sinus paranasaux constitue une zone très étendue pour le réchauffement et l'humidification de l'air inspiré et pour la captation des particules inhalées.

L'air pénètre dans l'appareil respiratoire par les narines, ouvertes sur l'extérieur à la face antérieure des fosses nasales.

La face externe des narines est recouverte par de la peau sur une courte distance dans les orifices des narines (le vestibule), puis par un épithélium pavimenteux non kératinisant. Bien que des plages éparses d'épithélium pavimenteux stratifié persistent, la majeure partie des fosses nasales et des sinus paranasaux est recouverte d'un épithélium cylindrique pseudostratifié, dont la plupart des cellules sont pourvues de nombreux cils vibratiles . Des cellules à mucus (caliciformes) sont dispersées parmi ces cellules cylindriques et portent des microvillosités sur leur surface luminale. Cet aspect, à quelques variations mineures près, se retrouve dans l'ensemble des voies aériennes de l'appareil respiratoire et correspond à un **épithélium de type respiratoire** (Fig. 10.2).

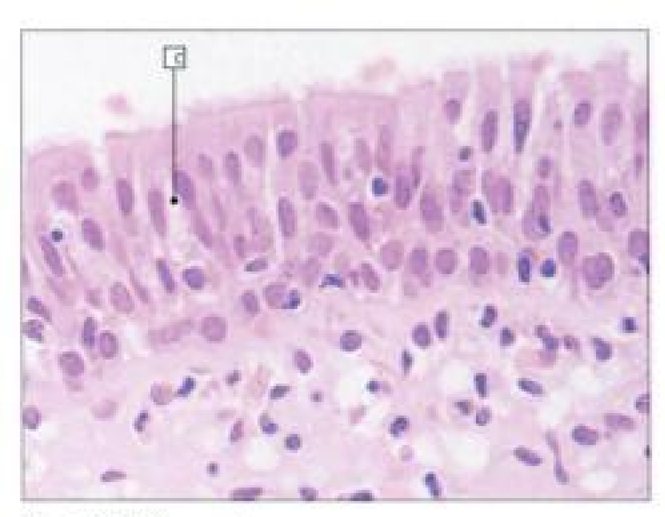


Fig. 10.2 Epithélium nasal.
Epithélium cylindrique cilié caractéristique des fosses nasales. Des cellules caliciformes y sont dispersées (C).

La sous-muqueuse des fosses nasales et des sinus est très vascularisée et contient à la fois des glandes séreuses et des glandes muqueuses.

Sous l'épithélium nasal, le chorion contient de nombreuses glandes (Fig. 10.3) avec des cellules myoépithéliales basales (voir page 75). On peut distinguer trois types principaux de glandes :

- la plupart sont des glandes muqueuses qui sécrètent du mucus venant s'ajouter à celui que sécrètent les cellules caliciformes de l'épithélium de revêtement ;
- certaines sont séreuses, contenant des granulations basophiles (semblables à celles des glandes salivaires, voir page 76) et produisent probablement de petites quantités d'amylase ;
- d'autres contiennent des cellules séreuses à granulations éosinophiles (analogues à celles des glandes lacrymales) et produisent du lysozyme.

L'air inspiré est humidifié par les sécrétions séreuses, tandis qu'une couche de mucus sécrété par les cellules caliciformes couvre la surface de la muqueuse et piège tous les contaminants particulaires inhalés. Le mucus est ensuite poussé vers l'arrière par les cils vibratiles pour être dégluti par le pharynx ou expectoré.

Le chorion contient aussi un nombre variable de cellules immunitaires (voir Chapitre 8), surtout des lymphocytes, des plasmocytes et des macrophages, avec quelques polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. Les polynucléaires éosinophiles sont particulièrement nombreux chez les sujets souffrant de rhinite allergique (rhume des foins).

Une caractéristique du chorion est la présence de nombreux vaisseaux sanguins qui constituent un réseau interconnecté, ces vaisseaux étant entourés d'un stroma de soutien dans lequel le muscle lisse est très abondant. La sous-muqueuse hypervascularisée joue un rôle majeur dans le réchauffement de l'air inspiré.

Les sinus paranasaux sont des cavités creusées dans le maxillaire, l'ethmoïde, le sphénoïde et l'os frontal de la face.

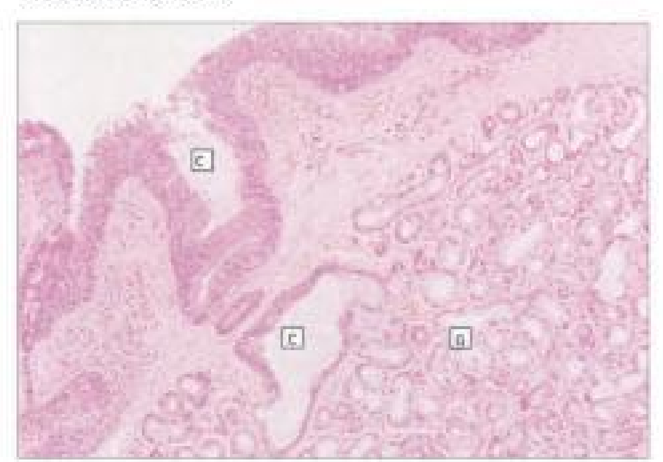


Fig. 10.3 Chorion de la muqueuse nasale.
Tissu sous-épithélial de la muqueuse nasale. De nombreuses glandes séro-muqueuses (G) déversent leur sécrétion à la surface épithéliale par de larges canaux excréteurs (C).

Appelés respectivement **maxillaires**, **ethmoïdaux**, **sphénoïdaux** et **frontaux**, chaque sinus communique avec les fosses nasales par une série d'orifices (Fig. 10.4a) et est recouvert d'un épithélium analogue à celui des fosses nasales. En plus de fournir une ample surface pour l'humidification et le réchauffement de l'air inspiré, les cavités sinusiennes jouent un rôle dans la nature des sons produits par la parole et par le chant.

Le rhino-pharynx continue les fosses nasales en arrière et devient l'oro-pharynx au niveau du palais mou.

Il est revêtu d'un épithélium cylindrique analogue à celui des fosses nasales et d'un épithélium pavimenteux pluristratifié aux abords de l'oro-pharynx. Il existe aussi des zones d'épithélium intermédiaire ressemblant à un épithélium de type urinaire (voir Chapitre 15).

Sous l'épithélium rhino-pharyngé, un tissu lymphoïde abondant associé aux muqueuses (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue, MALT) forme l'anneau de Waldeyer. Le constituant le plus important de cet anneau est l'amygdale pharyngée située à la jonction de la paroi postérieure du rhino-pharynx et de son toit.

Le MALT capte les substances inhalées et élabore les mécanismes de défense à leur encontre (voir Chapitre 8).

La trompe d'Eustache de l'oreille moyenne s'ouvre dans la paroi latérale du rhino-pharynx (Fig. 10.4b).

La muqueuse olfactive est située dans le toit des fosses nasales.

La muqueuse olfactive, qui perçoit les odeurs et assure les fonctions les plus raffinées du goût, se situe dans le toit des fosses nasales et s'étend sur une courte distance sur la cloison nasale et les parois latérales (Fig. 10.4a).

La muqueuse olfactive possède un épithélium cylindrique pseudostratifié, composé de cellules olfactives réceptrices, de cellules de soutien (sustentaculaires) et de cellules basales. L'aspect pseudostratifié vient de la disposition de ces cellules puisque les noyaux de chaque type cellulaire occupent des niveaux différents (Fig. 10.5a et b).

Sous l'épithélium olfactif se trouvent de petites glandes séreuses, les glandes de Bowman, munies de courts canaux excréteurs qui pénètrent dans l'épithélium olfactif. La sécrétion des glandes de Bowman peut agir comme solvant pour les substances odorantes.

L'épithélium olfactif est constitué de cellules basales, de cellules sustentaculaires et de cellules olfactives réceptrices.

CELLULES BASALES. Les noyaux les plus proches de la lame basale de l'épithélium olfactif appartiennent aux petites cellules basales. Ces cellules ne sont pas au contact de la lumière et constituent les cellules souches à l'origine des cellules olfactives. Normalement, les cellules olfactives survivent environ un mois et sont remplacées après une lésion, comme seuls les neurones peuvent l'être.

CELLULES SUSTENTACULAIRES. Les noyaux les plus proches de la lumière de l'épithélium olfactif sont ceux des grandes cellules sustentaculaires dont la base étroite est en contact avec la lame basale et dont le cytoplasme volumineux s'étend au voisinage de la lumière.Les noyaux ovales des cellules sustentaculaires se trouvent près de la lumière et le cytoplasme périnucléaire contient une certaine quantité de réticulum endoplasmique rugueux et de nombreuses mitochondries, ce qui indique une fonction de synthèse. Il existe de petits amas de pigment jaune brunâtre et de nombreuses microvillosités à la surface luminale.

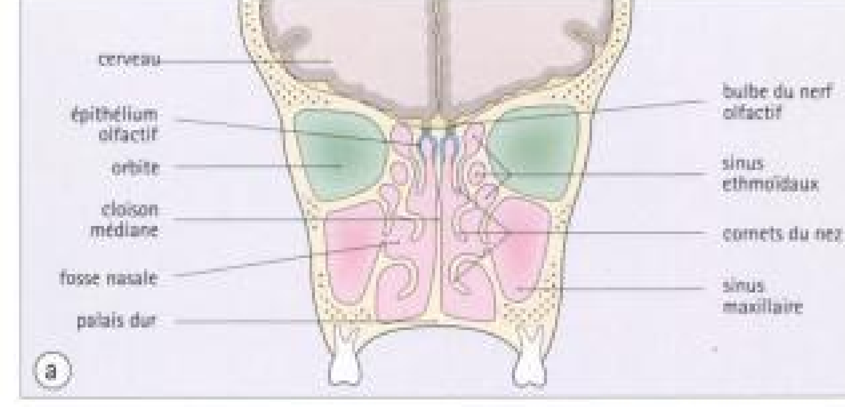
CELLULES OLFACTIVES RÉCEPTRICES. Ce sont des neurones bipolaires interposés entre les cellues sustentaculaires et basales. Ils ont un renflement central contenant le noyau et à partir de cette zone envoient deux prolongements cytoplasmiques , le prolongement dendritique et le prolongement proximal. Le **prolongement dendritique** s'étend jusqu'à la surface de l'épithélium, où il présente un renflement en forme de massue, la **vésicule olfactive**. Celle-ci est munie de cils, dont certains s'étendent dans la cavité nasale, tandis que d'autres, latéraux, s'insinuent entre les microvillosités des cellules sustentaculaires. Les cils ont la structure typique de 9+2 microtubules (voir Fig. 3.17) sur une partie de leur longueur, mais une longue portion distale ne contient que deux microtubules centraux. Les cils s'insèrent sur des corpuscules basaux de la vésicule olfactive.

Le **prolongement proximal** est très mince et descend entre les cellules basales et la partie basale des cellules sustentaculaires pour traverser la lame basale. Il rejoint ensuite d'autres prolongements amyéliniques pour constituer les **filets olfactifs** qui font synapse dans le **bulbe olfactif** (premier nerf crânien, Fig. 10.5c). Les prolongements proximaux sont par conséquent considérés comme des axones.



FOSSES NASALES ET SINUS

- les fosses nasales et les sinus sont recouverts d'un épithélium cylindrique pseudostratifié cilié, comportant des cellules caliciformes ;
- leur principales fonctions sont de filtrer, de réchauffer et d'humidifier l'air inhalé ;
- les cavités sinusiennes et les cornets du nez constituent une zone d'une grande superficie ;
- le tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) est présent au niveau de l'amygdale pharyngée ;
- le rhino-pharynx communique avec l'oreille moyenne par l'intermédiaire de la trompe d'Eustache ;
- le toit des fosses nasales est le siège de la muqueuse olfactive qui comporte des neurones olfacteurs bipolaires.



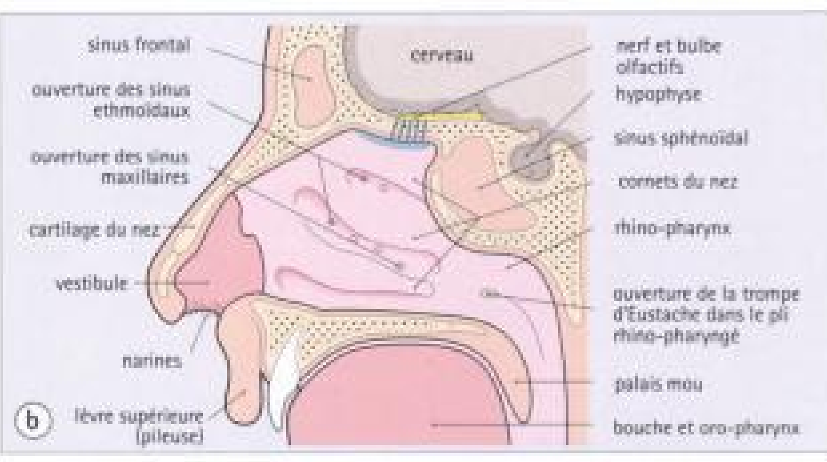
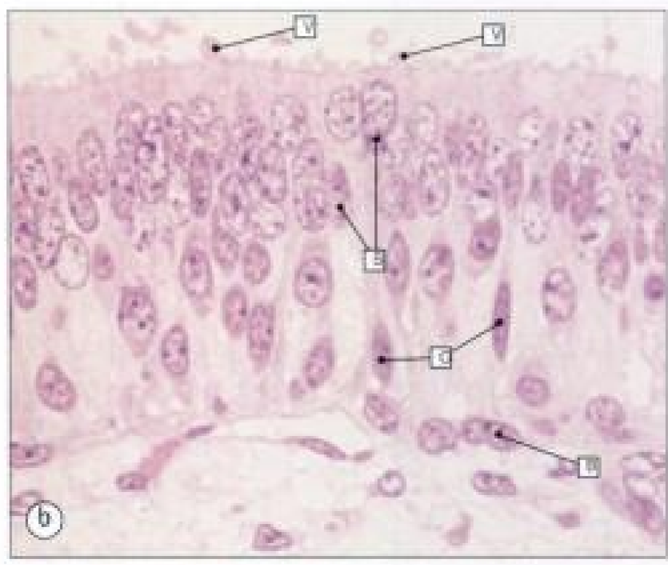
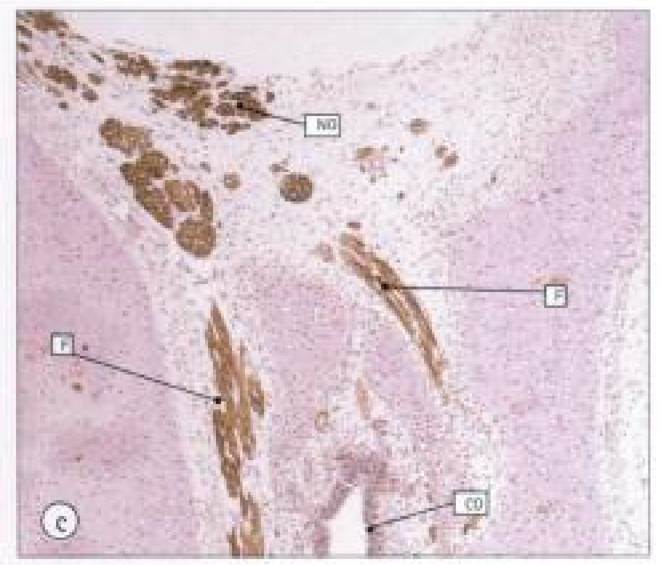


Fig. 10.4 Fosses nasales et sinus paranasaux.
ⓐ Coupe frontale montrant les rapports des fosses nasales et des sinus ethmoïdaux et maxillaires supérieurs. Les sinus frontaux (antérieurs) et sphénoïdaux (postérieurs) ne figurent pas dans ce plan de coupe.
La surface de la muqueuse nasale est augmentée par de longs replis osseux des parois latérales des fosses nasales, les cornets du nez, et par le système des sinus paranasaux. Notez l'épithélium olfactif et sa situation proche des nerfs et des bulbes olfactifs.
ⓑ Coupe sagittale montrant les rapports entre les fosses nasales et les narines, le vestibule, le rhino-pharynx et les sinus frontaux et sphénoïdaux. On ne distingue pas l'ouverture du sinus frontal sur ce plan de coupe. Notez les orifices, situés sous les deux cornets supérieurs, des sinus ethmoïdaux et maxillaires supérieurs, ainsi que l'ouverture de la trompe d'Eustache de l'oreille moyenne dans le pli rhino-pharyngé.

surface de l'épithélium olfactif
ouverture d'une glande de Bowman
cellule olfactive réceptrice
cils
vésicule olfactive
dendrite
renflement central contenant le noyau
prolongement proximal
axone (amyélinique)
cellules sustentaculaires
cellules basales
lame basale
glande de Bowman
filets olfactifs
a





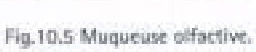


Fig.10.5 Muqueuse olfactive.

ⓐ Constituants de la muqueuse olfactive, glandes de Bowman et axones qui quittent la base des cellules épithéliales olfactives et se dirigent vers le tronc du nerf olfactif.

ⓑ Coupe de 0,5 µm dans une résine acrylique de muqueuse olfactive humaine, chez un foetus de 18 semaines, avant la calcification des lames osseuses voisines. On peut identifier les noyaux des cellules basales (B), olfactives (O) et sustentaculaires (S). Les vésicules olfactives (V) de la surface sont à peine visibles.Comparez avec a.

ⓒ Filets olfactifs (F) des cellules olfactives réceptrices (CO) qui fusionnent avant d'aller vers le haut traverser la lame criblée de l'ethmoïde pour rejoindre le nerf olfactif (NO, première paire crânienne). Ces filets sont mis en évidence par une méthode immunocytochimique détectant une protéine des neurofilaments.

En route vers la trachée, l'air du rhino-pharynx traverse la région laryngée.

La région laryngée présente une structure complexe, destinée à :

- empêcher l'air inspiré de pénétrer dans l'oesophage ;
- empêcher les aliments et les liquides ingérés d'entrer dans la trachée ;
- permettre la production de sons.

La structure du larynx est maintenue par une série de plaques cartilagineuses (principalement les cartilage thyroïde, cricoïde et aryténoïde). Ceux-ci sont unis entre eux par des ligaments collagènes denses et peuvent bouger sous l'action de petits faisceaux et feuillets de muscle strié qui constituent la **musculature intrinsèque du larynx**.

Les cartilages maintiennent l'ouverture et la forme des voies aériennes et se déplacent pour empêcher l'inhalation d'aliments au cours de la déglutition, phénomène assuré aussi en partie par l'épiglotte.

L'épiglotte est formée d'une couche centrale de cartilage élastique, recouverte d'une muqueuse sur ses deux faces.

Lors de la déglutition, l'épiglotte recouvre l'orifice trachéal et empêche les aliments et les liquides ingérés de passer dans la trachée.

- Sa face antérieure (linguale) est recouverte d'un épithélium pavimenteux pluristratifié, en continuité avec celui de la face dorsale de la partie postérieure de la langue.
- Sa face postérieure, qui fait face au pharynx et au larynx, est revêtue, dans sa moitié supérieure, par un épithélium pavimenteux pluristratifié et dans sa moitié inférieure, par un épithélium cylindrique pseudostratifié cilié. Cette moitié inférieure contient de nombreuses glandes séromuqueuses qui pénètrent profondément à l'intérieur de la plaque de cartilage élastique (Fig. 10.6).

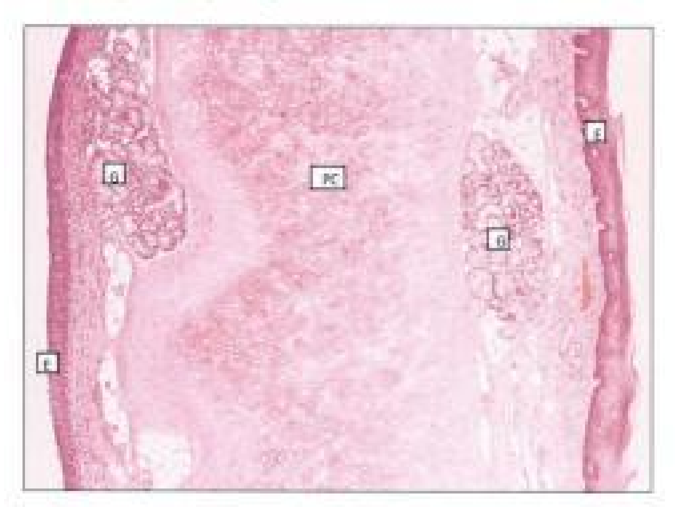


Fig. 10.6 Epiglotte.
Epiglotte en microscopie optique avec la plaque cartilagineuse centrale (PC), les glandes séromuqueuses (G) dont certaines divisent le cartilage, et les deux types d'épithéliums (E) sur chacune de ses faces.

Les fausses et les vraies cordes vocales sont des bourrelets muqueux.

Sous l'épiglotte, une excroissance de la muqueuse laryngée dans la lumière forme deux paires de replis, une paire supérieure de fausses cordes vocales et une paire inférieure de cordes vocales vraies. Entre les deux, une poche de la muqueuse laryngée constitue le **ventricule** et son prolongement ascendant, le **saccule laryngé** (Fig. 10.7), de chaque côté.

Les zones d'insertion des extrémités des cordes vocales vraies sur les parois antérieure et postérieure du larynx sont appelées **commissures antérieure** et **postérieure**.

Les **fausses cordes vocales** sont recouvertes d'un épithélium cylindrique cilié (Fig. 10.7c) mais des îlots d'épithélium pavimenteux pluristratifié non kératinisant sont fréquents chez l'adulte ; leur nombre augmente avec l'âge.

Sous l'épithélium, un tissu de soutien lâche de fibres de collagène contient de nombreuses glandes séro-muqueuses et des fibres de muscle squelettique provenant du muscle thyro-aryténoïdien principal. On peut aussi trouver, chez l'adulte, de petits îlots de cartilage élastique et de tissu adipeux, ce dernier étant plus fréquent chez les sujets âgés.

Les **cordes vocales vraies** sont recouvertes d'un épithélium pavimenteux pluristratifié avec des papilles épidermiques (voir Chapitre 18) sur leur bord libre et leur face inférieure, alors que leur face supérieure est plate. L'épithélium contient parfois des mélanocytes mais ceux-ci ne synthétisent pas de mélanine en quantité appréciable.

Le tissu de soutien lâche immédiatement sous-épithélial (**espace de Reinke**), composé de fibres de collagène, est dépourvu de vaisseaux lymphatiques. C'est un facteur important qui limite ou retarde la dissémination des cancers qui se développent sur les cordes vocales vraies.

Sous l'espace de Reinke se trouvent les fibres de collagène et élastiques du ligament vocal, sur lequel sont insérées des fibres de muscle squelettique de la partie vocale du muscle thyro-aryténoïdien (Fig. 10.7c). On peut trouver des îlots de cartilage élastique dans le ligament vocal.

Les **saccules** et les **ventricules** sont recouverts en grande partie par un épithélium cylindrique cilié de type respiratoire et on trouve des glandes séro-muqueuses dans leur chorion (Fig. 10.7d). Chez les enfants, les amas lymphoïdes sont courants, certains ayant des centres germinatifs.

Les commissures antérieure et postérieure sont recouvertes par un épithélium cylindrique cilié et leur chorion est composé de tissu collagène dense, contenant des glandes séro-muqueuses. Les vaisseaux lymphatiques et sanguins sont nombreux dans les deux régions et représentent un facteur important de dissémination des cancers des cordes vocales qui s'étendent localement aux commissures.

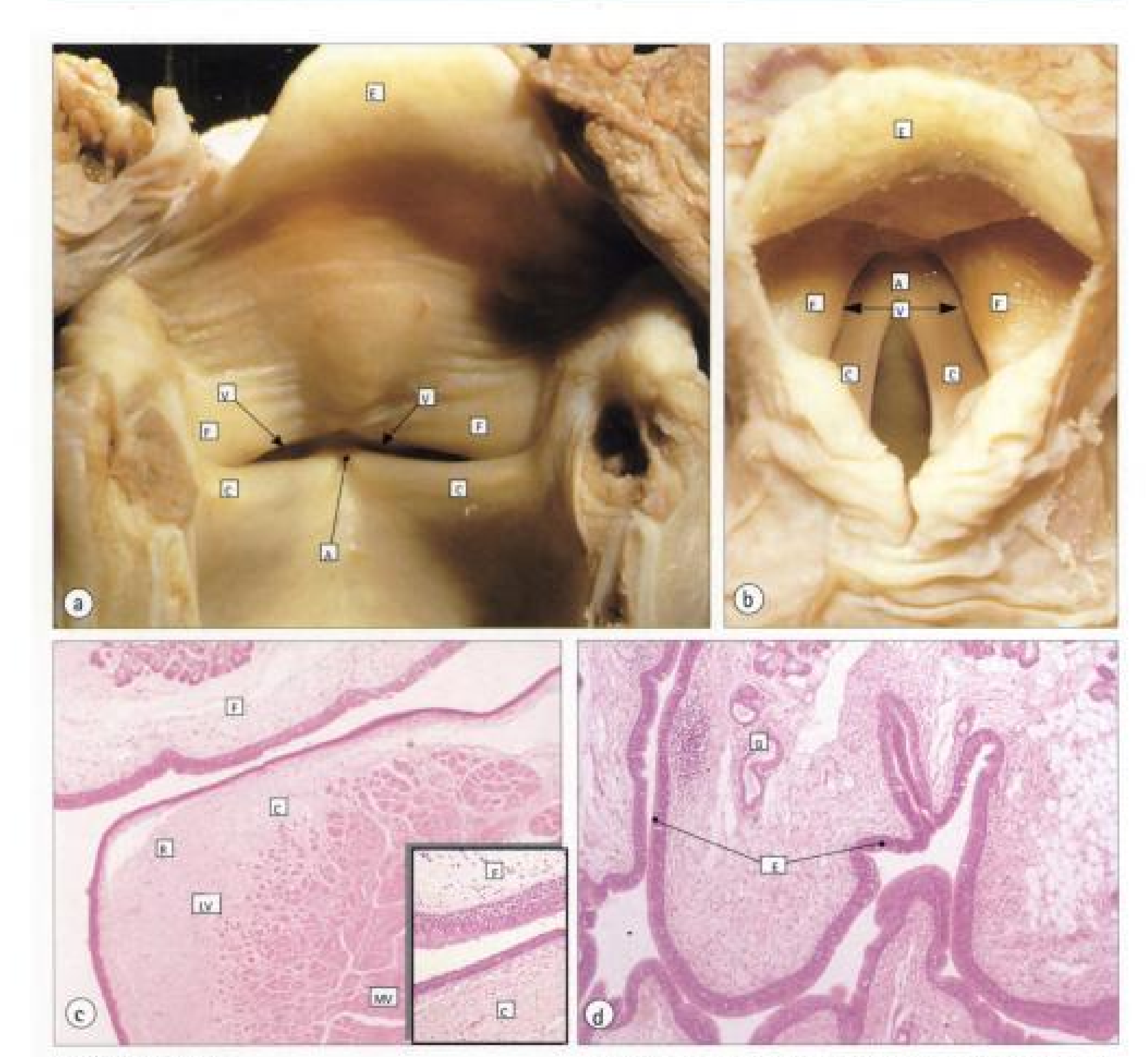


Fig. 10.7 Région laryngée.

ⓐ Vue macroscopique de la région laryngée, après section de sa ligne médiane postérieure, montrant l'épiglotte (E), les fausses cordes vocales (F), les cordes vocales vraies (C), les ouvertures des ventricules (V) entre elles. On note également la commissure antérieure (A).

ⓑ Vue supérieure des cordes vocales telles qu'elles apparaissent lors de l'examen avec un laryngoscope. Notez l'épiglotte (E), les fausses cordes vocales (F), les cordes vocales vraies (C), l'ouverture des ventricules (V) et la commissure antérieure (A) où les cordes vocales vraies se rejoignent sur la ligne médiane antérieure.

ⓒ Structure histologique des vraies (C) et des fausses (F) cordes vocales à faible grossissement. La fausse corde vocale (F) est recouverte d'un épithélium cylindrique cilié et renferme des glandes séro-muqueuses. La corde vocale vraie est revêtue d'un épithélium pavimenteux pluristratifié non kératinisant et montre l'espace de Reinke (R), des fibres du ligament vocal (LV) et les fibres squelettiques du muscle vocal (MV). En médaillon : épithélium des fausses (F) et vraies (C) cordes vocales à plus fort grossissement.

ⓓ Saccule recouvert d'un épithélium cylindrique cilié (E) et riche en glandes séro-muqueuses (G).

La trachée est recouverte de muqueuse respiratoire et est renforcée par du cartilage.

Sous le larynx, les voies aériennes se poursuivent par la trachée, qui descend sur la ligne médiane de la cavité thoracique où elle se divise en deux bronches souches, une pour chaque poumon. La trachée est une structure tubulaire, d'environ 10 cm de long et de 2 à 3 cm de diamètre, dont la paroi est rigide et ne peut se collaber grâce à un certain nombre (habituellement 15 à 20) d'anneaux cartilagineux circulaires incomplets qui occupent 70 à 80 % de sa circonférence. Le cartilage ne fait défaut que le long d'une bande étroite située sur la paroi trachéale postérieure. Le hiatus entre les extrémités de chaque anneau cartilagineux est comblé par un ligament fibreux dense, riche en fibres élastiques et en faisceaux de muscle lisse (**muscle trachéal**) qui permet une certaine constriction de la lumière de la trachée. Le ligament unissant les deux extrémités du cartilage empêche toute dilatation trachéale (Fig. 10.8a).

La trachée est revêtue d'un épithélium cylindrique pseudostratifié cilié, pourvu de cellules caliciformes. Les glandes séro-muqueuses sous-épithéliales sont particulièrement abondantes dans la partie postérieure dépourvue de cartilage (Fig. 10.8b).

La trachée se divise en deux bronches souches qui sont les plus grosses branches de l'arbre bronchique.

Les **bronches souches** sont extrapulmonaires et pénètrent dans le poumon au niveau du hile. Ces bronches se divisent ensuite en **bronches lobaires**, dont chacune se rend à un lobe pulmonaire. Deux bronches pénètrent dans les lobes du poumon gauche (**bronches des lobes supérieur** et **inférieur**) et trois dans le poumon droit (**bronches des lobes supérieur**, **moyen** et **inférieur**).

Chacune des cinq bronches lobaires se divise en un nombre variable de **bronches segmentaires** qui amènent l'air à l'un des segments broncho-pulmonaires ; par divisions successives en bronches de plus en plus petites, on en arrive aux **bronchioles**.

Le long de leur parcours, les bronches ont une structure proche de celle de la trachée (Fig. 10.9) mais avec certaines variations. La structure de base comprend :

- un épithélium cylindrique pseudostratifié cilié ;
- un chorion contenant des fibres de collagène et une quantité variable de glandes séro-muqueuses ;
- une quantité variable de muscle lisse avec des fibres élastiques disposées en faisceaux longitudinaux ;
- des quantités variables d'anneaux cartilagineux incomplets.

Plusieurs types cellulaires constituent l'épithélium qui recouvre l'arbre bronchique.

L'arbre bronchique est tapissé par un épithélium cylindrique cilié pseudostratifié dans les bronches les plus grosses et qui se simplifie dans les bronches périphériques plus petites. L'épithélium contient des cellules cylindriques ciliées, des cellules basales, des cellules intermédiaires, des cellules caliciformes à mucus et des cellules neuro-endocrines (Fig. 10.10).





Fig. 10.8 Trachée.
ⓐ Trachée d'un enfant montrant un anneau cartilagineux incomplet (C), les extrémités libres du cartilage étant réunies par un faisceau de muscle (M). La sous-muqueuse (S) contient de nombreuses glandes séro-muqueuses, surtout là où le cartilage fait défaut.
ⓑ Muqueuse trachéale montrant l'épithélium respiratoire cilié (E) et les glandes séro-muqueuses (G) dans la sous-muqueuse (S). La partie interne de l'anneau cartilagineux trachéal (C) est visible au bas du cliché.

CELLULES CILIÉES

Les cellules ciliées sont cylindriques dans la majorité de l'arbre bronchique, mais elles sont plus courtes et presque cubiques dans les bronches les plus périphériques. Elles ont un noyau basal, des lysosomes et de nombreuses mitochondries dans leur cytoplasme supranucléaire. Le pôle luminal de chaque cellule est muni d'environ 200 cils vibratiles et de quelques microvillosités, chaque cil mesurant environ 6 µm de long.

CELLULES BASALES

Les cellules basales sont petites, reposent sur la lame basale et n'atteignent pas la lumière. Ces cellules constituent une population de cellules souches à partir desquelles se développent les autres types cellulaires.

CELLULES INTERMÉDIAIRES

Les cellules intermédiaires sont probablement des cellules souches en train de se transformer, soit en cellules cylindriques ciliées, soit en cellules caliciformes à mucus.

CELLULES CALICIFORMES

Les cellules caliciformes sont disséminées parmi les cellules ciliées. Elles sont plus nombreuses dans les bronches souches et dans les bronches lobaires, et plus rares dans les petites bronches. Le nombre de cellules caliciformes augmente au cours des affections respiratoires chroniques.

CELLULES NEURO-ENDOCRINES

Les cellules neuro-endocrines sont de petites cellules arrondies, avec un noyau qui se colore fortement et un cytoplasme clair. Elles sont analogues à celles que l'on observe dans le tube digestif (voir Fig. 11.41). Elles s'appuient sur la lame basale et sont disséminées dans l'arbre trachéo-bronchique, mais elles sont plus nombreuses dans les petites bronches.

Les cellules neuro-endocrines possèdent des prolongements cytoplasmiques et renferment des granulations neuro-endocrines caractéristiques. Elles sécrètent des hormones et des peptides actifs, dont la bombésine et la sérotonine, et sont plus nombreuses dans le poumon foetal ; elles sont dispersées dans la couche basale de l'épithélium ou regroupées en petits amas (Fig. 10.11b).

On trouve du muscle lisse dans les parois bronchiques.

La sous-muqueuse de l'arbre bronchique contient des quantités variables de muscle lisse et de glandes séro-muqueuses, dans un tissu de soutien lâche fait de fibres collagènes et caractérisé par des fibres élastiques disposées en bandes longitudinales séparées.

Dans les bronches souches, le **muscle lisse** est en grande partie limité à la partie postérieure, comme dans la trachée. Il s'insère sur les extrémités des anneaux cartilagineux incomplets.

Dans les bronches intrapulmonaires, le muscle est situé dans la sous-muqueuse, formant une spirale irrégulière à deux composantes : l'une s'enroule à gauche, l'autre à droite. Le muscle lisse persiste dans les parois des voies aériennes jusqu'aux plus petites bronches (bronchioles, voir plus bas), longtemps après la disparition du cartilage.

L'hypertrophie du muscle lisse est une composante importante de certaines maladies pulmonaires (voir encadré clinique, page 171).

Les **glandes de la sous-muqueuse bronchique** sont des

Fig. 10.9 Paroi bronchique.
Partie de la paroi bronchique, à moyen grossissement. Notez l'épithélium cylindrique pseudostratifié cilié (Ep), les bandes élastiques disposées longitudinalement (El), les faisceaux de muscle lisse (ML), les glandes séro-muqueuses (G) et un îlot de cartilage (C).

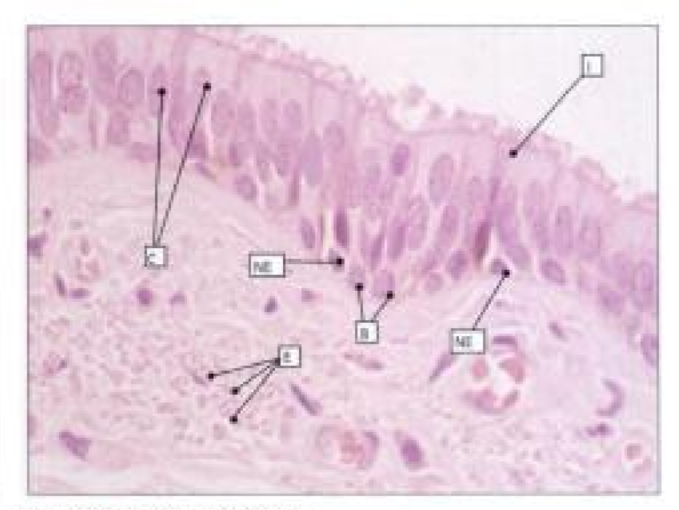


Fig. 10.10 Epithélium bronchique.
Coupe semi-fine de l'épithélium bronchique en microscopie optique, à fort grossissement, montrant les divers types cellulaires. La majorité des cellules sont des cellules cylindriques hautes ciliées (C), avec des cellules intermédiaires (I) dispersées parmi elles. On ne voit pas de cellules caliciformes sur cette coupe, mais des cellules basales (B) et neuro-endocrines (NE) sont présentes sur la lame basale. Des fibres élastiques (E) longitudinales de la paroi bronchique, coupées ici transversalement, sont aussi visibles.

glandes séro-muqueuses qui déversent leur sécrétion dans la lumière par de courts canaux excréteurs. D'autres glandes plus profondes, avec des canaux excréteurs plus longs, sont situées entre et au-dessous des plaques cartilagineuses. On pense que la composante séreuse sécrète du lysozyme et des glycoprotéines.

Des cellules myoépithéliales (voir page 75) s'interposent entre les cellules revêtant les canaux excréteurs et la lame basale, en compagnie de quelques cellules neuro-endocrines.

La paroi bronchique contient également du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT): des lymphocytes et des plasmocytes sécrétant des IgA sont étroitement associés aux glandes bronchiques et des amas lymphoïdes sont fréquents, les plus importants étant situés aux bifurcations bronchiques. Les follicules lymphoïdes les plus volumineux s'observent dans la partie proximale de l'arbre bronchique et possèdent parfois des centres germinatifs.

Toutes les bronches, quel que soit leur calibre, comportent du cartilage.

Les bronches souches extrapulmonaires ont des anneaux cartilagineux réguliers incomplets similaires à ceux de la trachée, mais les bronches intrapulmonaires possèdent des plaques de cartilage circonférentielles, irrégulièrement disposées, réunies par des faisceaux de fibres denses de collagène.

A mesure que les bronches se divisent et deviennent plus petites et plus périphériques, le nombre et la taille des plaques cartilagineuses diminuent et elles se concentrent principalement autour des bifurcations.

Les bronchioles représentent les voies aériennes les plus étroites.

Les bronchioles se définissent comme les voies aériennes distales situées entre les bronches à paroi cartilagineuse et l'endroit où l'épithélium cilié s'arrête. Elles se ramifient de façon répétée et, de ce fait, leur lumière se rétrécit. En l'absence de cartilage, le muscle lisse devient le constituant principal de leur paroi.

Les bronchioles sont tapissées par un épithélium cylindrique cilié simple, et les cellules deviennent moins hautes et presque cubiques dans les petites branches périphériques. De rares cellules caliciformes persistent, ainsi que quelques cellules neuro-endocrines (parfois regroupées en **corpuscules neuro-épithéliaux** - Fig. 10.11b), mais il n'y a pas de glandes séro-muqueuses et un nouveau type cellulaire apparaît, la **cellule de Clara**.

La cellule de Clara n'est pas ciliée et ne sécrète apparemment pas de mucus. Elle se rencontre plus fréquemment dans les bronchioles terminales. Elle contient de nombreuses mitochondries et un réticulum endoplasmique lisse abondant près de la surface luminale, qui bombe au-dessus du niveau des cellules ciliées adjacentes. On observe également de petites granulations denses aux électrons dans le cytoplasme apical.

Les dernières bifurcations de l'arbre bronchiolaire aboutissent aux **bronchioles terminales** qui sont les plus petites bronchioles ne servant qu'à la conduction de l'air.

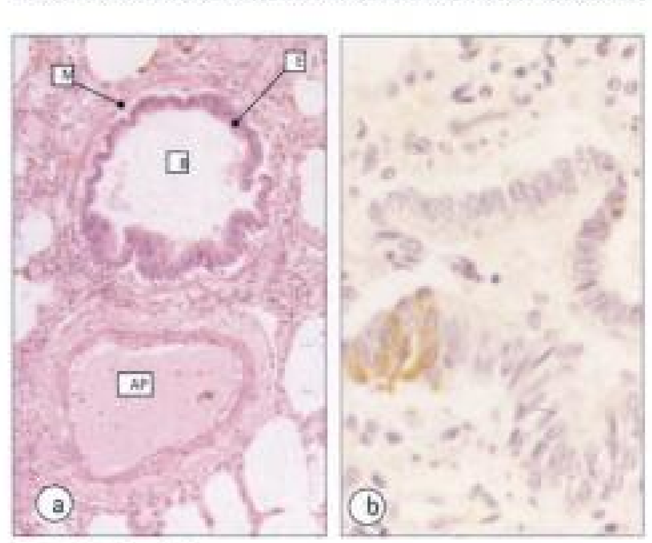


Fig. 10.11 Bronchiole.
(a) Coupe colorée par l'H.E. montrant une bronchiole (B) proche d'un rameau de l'artère pulmonaire (AP). La bronchiole n'a pas de cartilage dans sa paroi qui n'est composée que de muscle (M). Son épithélium (E) est analogue à celui de la bronche.
(b) Mise en évidence de la bombésine par une réaction immunoperoxydasique en microscopie optique dans une bronchiole de nouveau-né. Cette technique montre un amas brun de cellules neuro-endocrines formant un corpuscule neuro-épithélial.



Les cellules de Clara

Contiennent :

- de nombreuses mitochondries de grande taille, un abondant réticulum endoplasmique lisse et quelques granules sécrétoires, suggérant une activité de synthèse et de sécrétion ;
- des antiprotéases et des oxydases spécifiques.

On évoque des fonctions :

- de protection contre les effets nocifs des substances toxiques et carcinogènes inhalées (fonction oxydasique) ;
- de protection contre l'emphysème (voir encadré clinique, page 171) (fonction antiprotéasique) ;
- de production ou d'élimination du surfactant ;
- de cellules-souches capables de donner naissance aux autres types cellulaires de l'épithélium bronchiolaire.

Une restriction cependant :

le nombre et la structure des cellules de Clara varient beaucoup selon les espèces. La plupart des travaux de recherche ont été effectués chez les rongeurs chez qui ces cellules sont nombreuses et bien visibles.

APPAREIL RESPIRATOIRE DISTAL

Les échanges gazeux ont lieu au niveau de la partie distale de l'appareil respiratoire.

La bronchiole terminale aboutit à la partie distale de l'arbre respiratoire qui assure les échanges gazeux. Les premiers éléments de ce système d'échange sont les bronchioles respiratoires, revêtues d'un épithélium cubique cilié qui fusionne avec l'épithélium pavimenteux tapissant des conduits mal définis, délimités par une spirale de muscle lisse (canaux alvéolaires). Les parois de ces canaux sont en grande partie composées des ouvertures des sacs alvéolaires distribués latéralement (alvéoles). Chaque canal alvéolaire se termine par deux ou trois sacs alvéolaires formés par la confluence des ouvertures de plusieurs alvéoles (Fig. 10.12a).

Les alvéoles sont des sacs aériens et le siège principal des échanges gazeux.

On en compte de 150 à 400 millions dans chaque poumon normal ce qui représente une surface énorme, estimée à 70-80 m^2 disponible pour les échanges gazeux.

Chaque alvéole est un espace aérien polygonal d'environ 250 µm de diamètre, limité par une mince paroi qui contient des capillaires sanguins et forme la barrière air-sang .

La plupart des alvéoles s'ouvrent dans un sac alvéolaire ou dans un canal alvéolaire, mais certains s'ouvrent directement dans une bronchiole respiratoire. Les pores de Kohn (d'1 à 12 µm de diamètre) permettent une communication entre alvéoles adjacents.

Les constituants cellulaires de l'alvéole sont les pneumocytes de type I et de type II, qui reposent sur la lame basale alvéolaire, et des macrophages alvéolaires (Fig. 10.12b).

Les pneumocytes de type I sont des cellules très minces adaptées aux échanges gazeux.

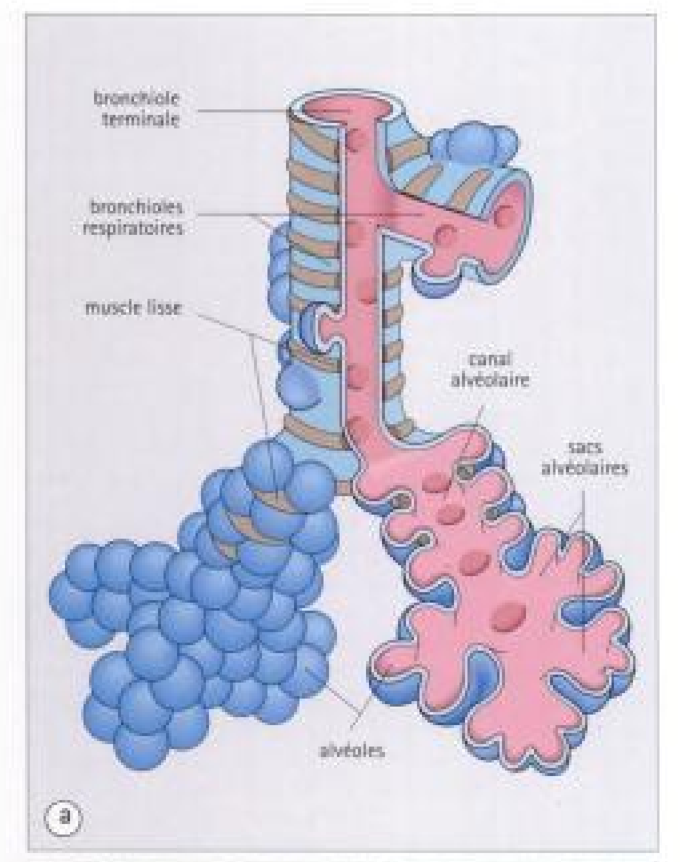
Les pneumocytes de type I représentent environ 40 % de la population des cellules alvéolaires, mais recouvrent la majeure partie (90 %) des sacs alvéolaires et des alvéoles.

Ce sont des cellules pavimenteuses à noyaux très aplatis, unies entre elles par des jonctions serrées (voir page 36). Ils renferment de rares mitochondries et peu d'organites et leur cytoplasme très mince recouvre la lame basale alvéolaire, cette minceur facilitant les échanges air-sang .

Les pneumocytes de type II sécrètent le surfactant.

Les pneumocytes de type II, 60 % de la population de cellules alvéolaires, n'occupent qu'une très petite surface des alvéoles (5 à 10 %). Ce sont de grandes cellules arrondies, habituellement situées dans les angles obtus de l'alvéole polygonal (Fig. 10.13a).

Les noyaux des pneumocytes de type II sont arrondis et fortement colorés. Le cytoplasme est riche en mitochondries et en réticulum endoplasmique, à la fois lisse et rugueux. Il renferme des vésicules denses aux électrons et de volumineux corps sphériques lamellaires qui sont composés de phospholi-



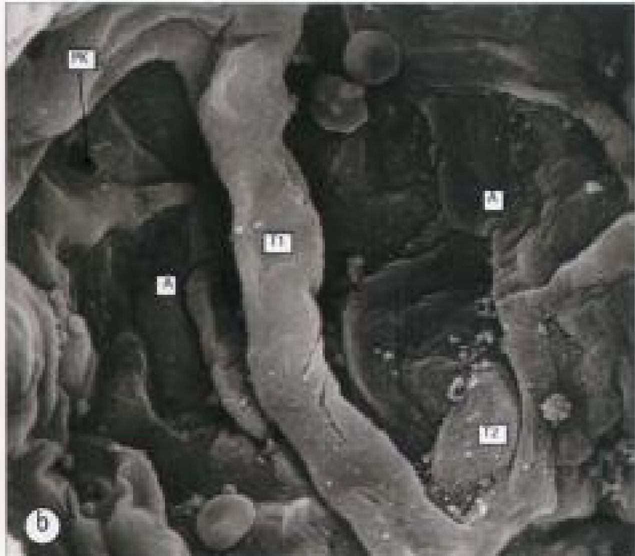


Fig. 10.12 Arbre respiratoire distal.
(a) Schéma montrant les rapports entre bronchiole terminale, bronchioles respiratoires, canaux alvéolaires, sacs alvéolaires et alvéoles.
(b) Sac alvéolaire en microscopie électronique à balayage à faible grossissement, s'ouvrant dans deux alvéoles (A). Les deux alvéoles sont séparés par une cloison recouverte par le cytoplasme d'un pneumocyte de type I (T1). Il y a un pore de Kohn (PK) sur la gauche et on peut voir un pneumocyte de type II (T2) arrondi dans l'alvéole de droite.

pides, de protéines et de glycosaminoglycanes, et constituent la base du surfactant pulmonaire.

Selon les espèces, il existe des variations très importantes de l'ultrastructure de ces corps sphériques, l'aspect pluri-lamellaire en couches parallèles classiquement décrit correspondant à ce qui existe chez le chien et le rat. Chez l'homme, les lamelles sont disposées concentriquement.

Le produit granuleux du surfactant est expulsé des corps lamellaires au niveau de la surface luminale hérissée de microvillosités (Fig. 10.13).

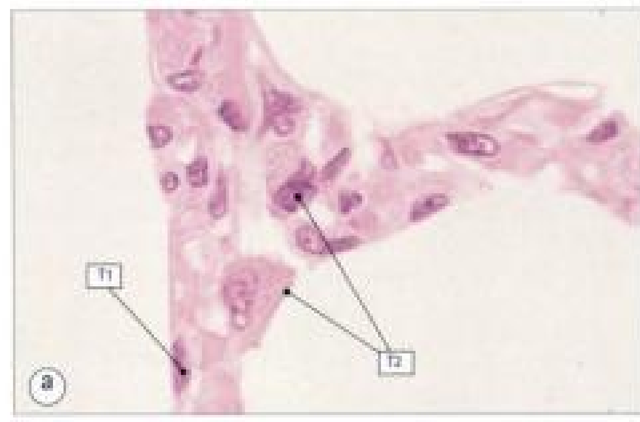
Lorsque l'épithélium alvéolaire est exposé à certains agents toxiques, particulièrement en cas de destruction importante des pneumocytes de type I, les pneumocytes de type II augmentent en taille et en nombre. On pense que certains pneumocytes de type II agissent comme des cellules souches, précurseurs des pneumocytes de type I.



Surfactant et pneumocytes de type II

La principale fonction des pneumocytes de type II est la production du surfactant pulmonaire :

- le surfactant est un mélange complexe de phospholipides (phosphatidylcholine, principalement), d'hydrates de carbone (glycosaminoglycanes) et de protéines (SP-A, SP-B, SP-C et SP-D) ;
- une fois libéré par les pneumocytes de type II, le surfactant forme un film recouvrant la face interne des alvéoles, avec une phase profonde aqueuse et une phase superficielle lipidique ;
- le surfactant agit comme un détergent en diminuant la tension superficielle des alvéoles, en les empêchant de se collaber pendant l'expiration et en facilitant leur expansion pendant l'inspiration ;
- les pneumocytes de type II et le surfactant sont détectables précocément, à environ 28 semaines de gestation, période à partir de laquelle les prématurés sont théoriquement capables de respirer seuls ;
- entre la vingt-huitième semaine et le terme, la quantité de surfactant produite peut être inappropriée ou rapidement épuisée, ce qui rend nécessaire une assistance respiratoire ;
- un déficit en surfactant provoque le collapsus des alvéoles, avec des anomalies des pneumocytes de type I, aboutissant au " syndrôme de détresse respiratoire infantile ".





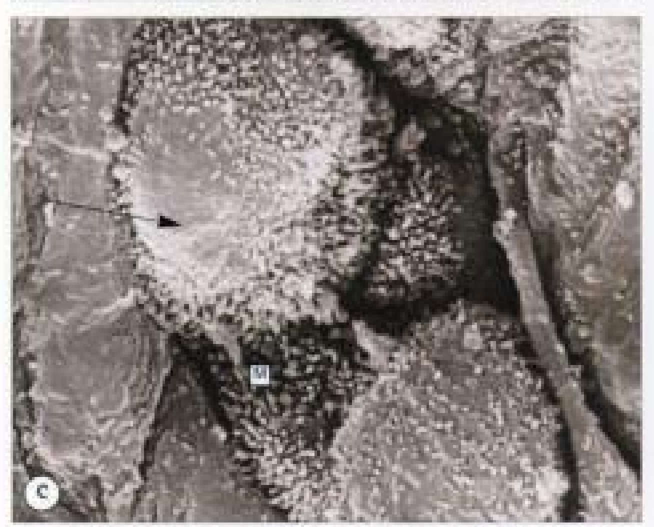


Fig. 10.13 Pneumocytes de type II et surfactant.
ⓐ Coupe semi-fine en résine acrylique, colorée par l'H.E., montrant la confluence des parois alvéolaires de trois alvéoles adjacents. Dans les angles, on retrouve des cellules arrondies, avec un cytoplasme vacuolaire ; ce sont des pneumocytes de type II (T2). On voit aussi le noyau d'un pneumocyte de type I (T1).
ⓑ Pneumocyte de type II actif, en microscopie électronique. La cellule est arrondie et présente une surface luminale convexe recouverte de microvillosités. Les organite intracytoplasmiques les plus évidents sont de volumineux corps sphériques (C), limités par une membrane, contenant des lipoprotéines lamellaires qui représentent le constituant du surfactant. On peut souvent observer ces corps denses déversant leur contenu à la surface luminale (flèches).
ⓒ Deux pneumocytes de type II en microscopie électronique à balayage. Noter les microvillosités (M) et les petites quantités de substance granulaire (flèche) qui représentent du surfactant récemment secrété.

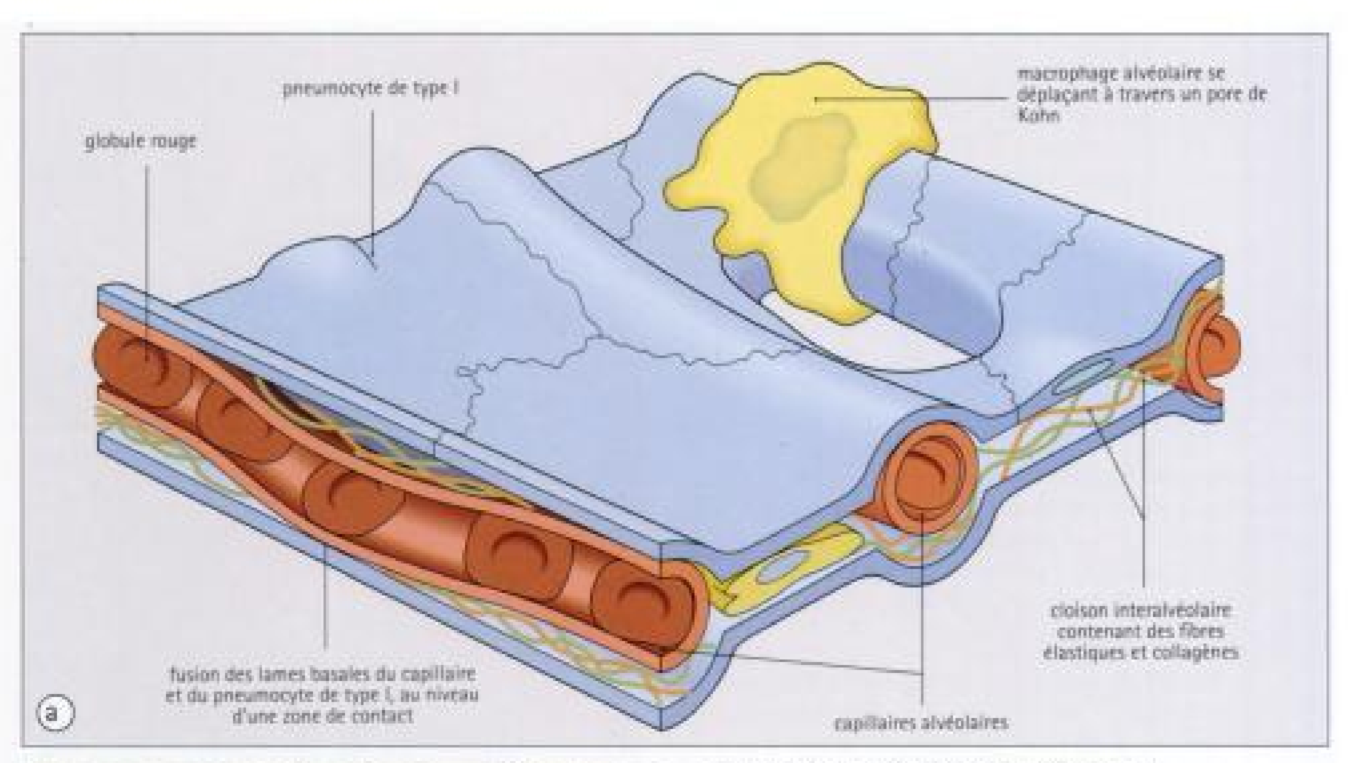
Les macrophages alvéolaires phagocytent les bactéries et les particules inhalées.

Les macrophages alvéolaires reposent sur le sommet des cellules du revêtement alvéolaire, mais peuvent aussi être libres dans l'espace alvéolaire. Ils contiennent souvent des substances phagocytées, notamment des particules de carbone inhalées.

Les macrophages alvéolaires patrouillent dans les espaces aériens et les septa interalvéolaires (interstitium, Fig. 10.14), passant librement entre eux. Ils phagocytent les débris inhalés (poussières fines dont le carbone) et les bactéries contre lesquelles ils constituent un mécanisme de défense important.

Ils peuvent aussi éliminer le surfactant superflu et sécrètent de nombreux agents dont des enzymes comme le lysozyme, des collagénases, des élastases et des hydrolases acides.

Les macrophages pénètrent ensuite dans les bronchioles respiratoires et terminales, où ils passent dans les vaisseaux lymphatiques et sont alors transportés vers les ganglions lymphatiques régionaux. Ils peuvent aussi adhérer à l'épithélium cilié recouvert de mucus, qui constitue le premier



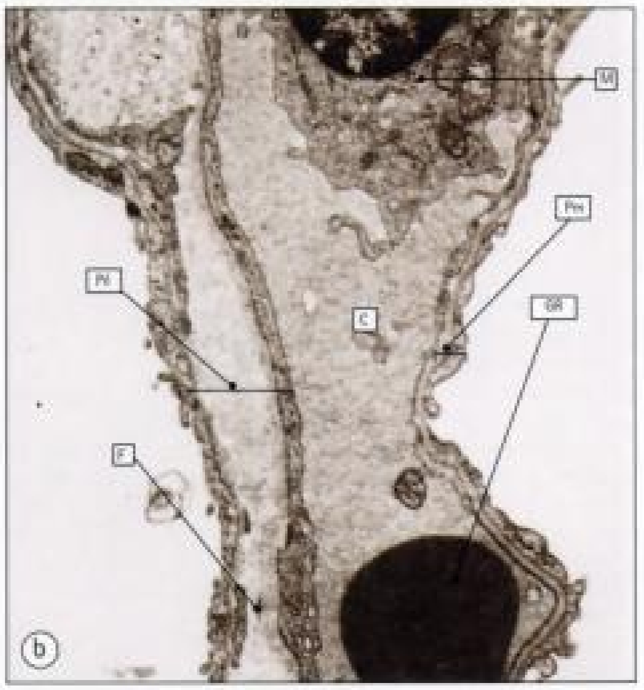


Fig. 10.14 Cloison interalvéolaire et barrière air-sang.
ⓐ Schéma de la cloison interalvéolaire montrant les capillaires pulmonaires cheminant dans la paroi alvéolaire entrant en contact étroit avec un côté puis l'autre.
ⓑ Paroi alvéolaire en microscopie électronique à transmission, occupée en grande partie par un capillaire (C) contenant un globule rouge (GR) et un monocyte (M). Le monocyte quittera le capillaire pour pénétrer dans l'alvéole et devenir finalement un macrophge alvéolaire. Notez les parties mince (Pm) et épaisse (Pé) de la paroi alvéolaire.

Les deux faces de la paroi alvéolaire sont recouvertes par la couche mince du cytoplasme d'un pneumocyte de type I. Dans la partie épaisse, entre le cytoplasme du pneumocyte de type I et la paroi capillaire, on retrouve des fibres élastiques et collagènes (F).

acteur de la progression mucociliaire ascendante. Celui-ci les transporte alors vers les bronches souches et la trachée, où ils sont ensuite expectorés avec le mucus. Ces macrophages peuvent aussi demeurer dans l'interstitium.

Le tissu élastique constitue un composant important de la paroi alvéolaire.
L'élastine possède des propriétés remarquables d'étirement et de rétraction (voir page 53) et remplit trois fonctions importantes dans les parois alvéolaires :

- elle permet aux poumons de se dilater pour recevoir l'air inspiré ;
- en assurant la rétraction des alvéoles, elle permet l'expulsion des gaz alvéolaires ;
- elle agit comme un ressort, attachant les parois molles des bronchioles dépourvues de cartilage au parenchyme pulmonaire et indirectement à la plèvre, empêchant ainsi le collapsus des bronchioles et des alvéoles pendant l'expiration.

Les échanges gazeux s'effectuent à travers la barrière air-sang, dans les alvéoles.
L'oxygène diffuse de la cavité alvéolaire vers le sang des capillaires alvéolaires pour se combiner à l'hémoglobine des globules rouges, et le gaz carbonique diffuse du sang vers l'air alvéolaire.

Chaque capillaire répond étroitement à deux cavités alvéolaires et par conséquent est situé dans le septum (ou interstitium) interalvéolaire. La lame basale du capillaire fusionne avec celle de la paroi alvéolaire là où il entre en contact avec elle.

Les parties du septum interalvéolaire non occupées par les capillaires sanguins contiennent des fibres de collagène et élastiques fines avec quelques fibroblastes et des macrophages.

Ainsi, à certains endroits, le capillaire est au contact direct de la paroi alvéolaire (parties minces) mais à d'autres, il en est séparé par des cellules et des fibres (parties épaisses). Les parties minces sont le siège des échanges gazeux ; dans les parties épaisses, les liquides peuvent se déplacer entre les espaces aériens et l'interstitium.

Les macrophages se déplacent librement d'un alvéole à l'autre à travers les pores de Kohn.

Les deux faces du septum interalvéolaire sont tapissées d'une fine couche de cytoplasme de pneumocytes de type I (Fig. 10.14).



FIBROSE INTERSTITIELLE

Dans certaines affections pulmonaires, les fibroblastes du septum interalvéolaire, ou interstitium, se multiplient et sécrètent un excès de fibres de collagène et d'élastine. Il en résulte un épaississement des septa (fibrose interstitielle).

La fibrose interstitielle augmente la rigidité du poumon et limite son expansion, mais surtout elle perturbe les échanges gazeux parce que la présence de fibres de collagène entre les capillaires et les parois des alvéoles empêche leur contact étroit.



MALADIES OBSTRUCTIVES CHRONIQUES DES VOIES AÉRIENNES

Les maladies pulmonaires les plus courantes dans le monde occidental sont les maladies obstructives chroniques des voies aériennes qui se caractérisent par une difficulté à faire circuler l'air inspiré et expiré dans l'arbre respiratoire distal.

Elles ont trois origines principales : l'asthme, la bronchite chronique, et l'emphysème. Ces maladies peuvent se présenter seules, ou plus souvent associées.

Asthme
L'asthme est causé par une combinaison de bronchoconstriction et de production excessive de mucus particulièrement visqueux, les deux processus obstruant les voies aériennes.

Bronchite chronique
Dans la bronchite chronique, les parois des bronches sont épaissies par la combinaison d'une hypertrophie des couches musculaires et d'une augmentation du nombre et de la taille des glandes muqueuses, aboutissant à l'expectoration excessive de mucus.

Emphysème
L'emphysème est causé par la destruction des parois des canaux alvéolaires, des sacs et des alvéoles, avec une dilatation permanente des espaces aériens (Fig. 10.15). Cela conduit à la perte du soutien élastique des bronchioles et au collapsus qui en résulte, surtout au cours de l'expiration. L'air ainsi emprisonné est incapable de traverser la lumière obstruée des bronchioles.

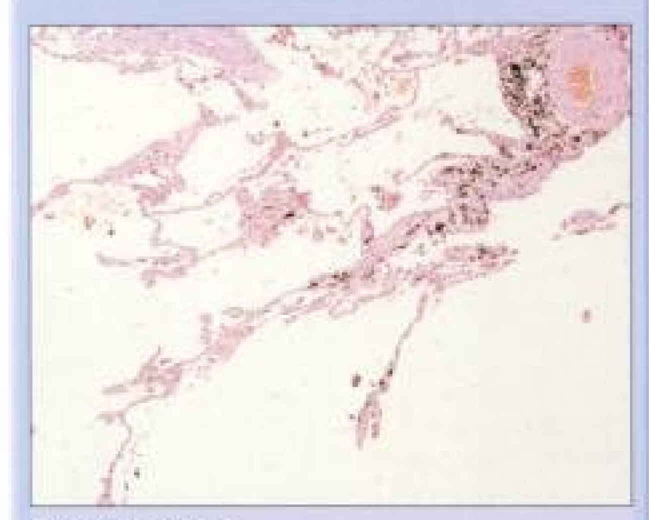


Fig. 10.15 Emphysème.
Poumon d'un malade atteint d'emphysème grave montrant la destruction étendue des parois alvéolaires.

VASCULARISATION PULMONAIRE

Les poumons ont une vascularisation artérielle et un drainage veineux doubles.

La vascularisation pulmonaire est assurée par les artères et les veines pulmonaires et bronchiques.

Physiologiquement, le plus important de ces deux systèmes est le système vasculaire pulmonaire, car c'est au niveau de ses capillaires que se situent les échanges gazeux.

Le système vasculaire bronchique fournit du sang oxygéné aux composants les plus volumineux de l'arbre bronchique (voir page 165).

Les artères pulmonaires apportent au poumon du sang désoxygéné provenant du coeur droit. Ce sang a fourni de l'oxygène aux tissus et a reçu du gaz carbonique (voir Fig. 9.1).

Les artères pulmonaires droite et gauche pénètrent dans leur poumon respectif par le hile et suivent étroitement le trajet de la bronche adjacente et de ses branches, se divisant plus ou moins avec les bronches. Les vaisseaux se terminent par le **lit capillaire** étendu des septa interalvéolaires (voir Fig. 10.14).

Le réseau capillaire déverse son sang réoxygéné dans les **veinules** et les **veines pulmonaires** qui transportent ensuite le sang vers le cœur gauche d'où il sera distribué aux autres organes.

Les systèmes artériel et veineux pulmonaires étant à basse pression (la pression systolique de l'artère pulmonaire est de 25 mmHg, alors qu'elle est de 110 à 135 mmHg dans la circulation systémique), la structure de ces vaisseaux diffère considérablement de celle des vaisseaux de la circulation systémique (voir Chapitre 9).

Les branches artérielles pulmonaires proximales sont des artères élastiques.

De leur origine au niveau des valvules pulmonaires jusqu'aux branches intrapulmonaires, au niveau où les bronches perdent leur cartilage pour devenir des bronchioles, les artères pulmonaires sont des artères élastiques.

Elles possèdent trois composants (Fig. 10.16):

- une intima mince, composée d'une seule couche endothéliale, reposant sur une couche mince de rares fibres de collagène et quelques myofibroblastes ;
- une média qui se compose de plusieurs couches de fibres élastiques, irrégulières et fragmentées dans le tronc pulmonaire et les artères pulmonaires principales mais qui deviennent plus régulières et continues dans les branches périphériques. Entre les fibres élastiques, on trouve des cellules musculaires lisses et un peu de fibres de collagène ;
- les limitantes élastiques sont formées de fibres élastiques longitudinales qui constituent des faisceaux aplatis de largeur variable reliés entre eux. Cette orientation particulière est probablement une adaptation en vue de contrebalancer les forces d'étirement au cours de l'expansion pulmonaire. Dans l'aorte, qui est exposée à un étirement circonférentiel pendant la systole, les fibres élastiques sont circulaires.

Les artères pulmonaires distales sont des artères musculaires.

Approximativement au niveau de la jonction bronche/bronchiole, les lames élastiques de la media disparaissent en grande partie et les artères deviennent musculaires. Ces artères continuent à suivre les bronchioles jusqu'aux bronchioles terminales et respiratoires, mais elles donnent aussi des artères surnuméraires sous forme de rameaux latéraux.

La média de l'artère pulmonaire musculaire est composée en grande partie de muscle lisse circulaire (Fig. 10.17a) et parfois de fibres collagènes et élastiques. Les fibres élastiques disposées en lames sont réservées aux limitantes élastiques interne et externe (voir Chapitre 9).

La ramification continue des artères pulmonaires musculaires aboutit progressivement à des vaisseaux plus petits, avec une lumière plus étroite et une paroi plus mince, par diminution du muscle lisse de la media (Fig.10.17b) . La couche musculaire

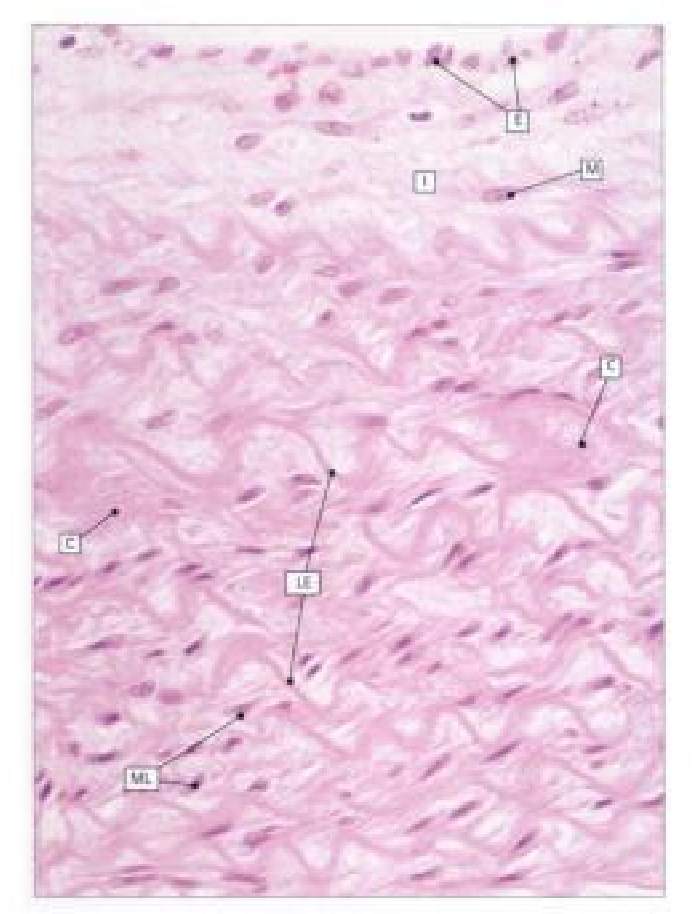


Fig. 10.16 Artère pulmonaire élastique.
Artère pulmonaire élastique chez un enfant. Notez l'endothélium (E), les rares myofibroblastes (M) dans l'intima mince (I), la media épaisse composée de lames élastiques assez régulièrement disposées (LE) avec interposition de cellules musculaires lisses (ML) et de fibres de collagène (C). On voit facilement le tissu élastique dans cette coloration à l'H.E. en raison de l'épaisseur des lames.

devient discontinue et finalement disparaît, le vaisseau étant alors devenu une artériole pulmonaire (Fig. 10.17c).

Les artérioles sont difficiles à distinguer des veinules. Les capillaires alvéolaires sont décrits à la figure 10.14.

Les veines pulmonaires se drainent dans l'oreillette gauche.

Le sang oxygéné provenant des capillaires alvéolaires passe par de petites veinules, des veinules plus grosses, puis de petites veines et de grosses veines, pour aboutir dans la veine pulmonaire principale qui s'abouche à l'oreillette gauche.

La paroi des petites veinules comporte une mince intima reposant sur une étroite zone de fibres élastiques et de collagène. Ces petits vaisseaux confluent pour former des veinules plus grosses qui cheminent dans des cloisons fibreuses collagènes. Au fur et à mesure que leur taille croît, la média comporte un nombre croissant de myofibroblastes et de cellules musculaires lisses (Fig. 10.18).

Les veines ont une média distincte ayant une limitante élastique interne plus ou moins continue et des cellules musculaires lisses irrégulièrement disposées.

Les veines les plus grosses ont une média dans laquelle les fibres élastiques sont irrégulièrement entremêlées avec des fibres de collagène et des cellules musculaires lisses ; il n'y a pas de limitante élastique interne nettement définie.

L'aspect des vaisseaux pulmonaires varie considérablement avec l'âge.

Avant la naissance, les vaisseaux pulmonaires sont à peine perfusés à cause du shunt constitué par le foramen ovale et le canal artériel, perméables. Ainsi, les artères musculaires pulmonaires ont une petite lumière, de grandes cellules endothéliales et une média épaisse. De plus, on trouve de petits faisceaux de fibres musculaires lisses longitudinales dans l'intima.





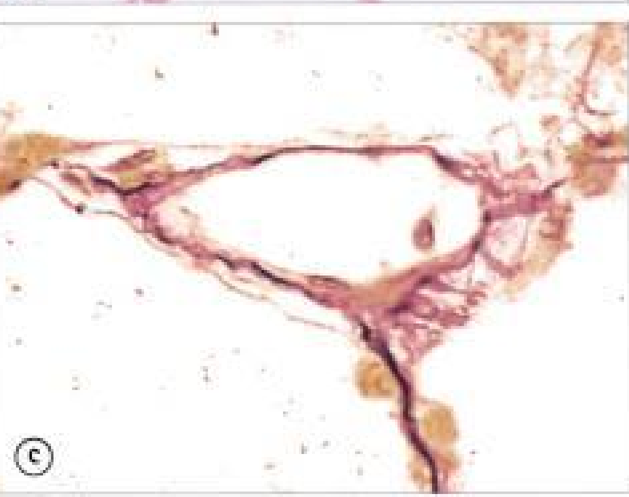


Fig. 10.17 Artère pulmonaire musculaire.
ⓐ Artère pulmonaire musculaire colorée à l'H.E. Remarquez la média (M) et l'adventice (A).
ⓑ Artère pulmonaire musculaire plus petite, colorée par la méthode de Van Gieson pour le tissu élastique, afin de montrer la média (M) située entre deux limitantes élastiques fortement colorées (LE). En plus de donner un rameau surnuméraire (S), cette artère se divise en deux vaisseaux à paroi moins bien structurée.
ⓒ Petite artériole pulmonaire. C'est un vaisseau à paroi mince ressemblant à une petite artère pulmonaire dont la média musculaire, située entre deux limitantes élastiques, a disparu. On peut parfois identifier des vaisseaux de transition, n'ayant qu'un reliquat occasionnel de média musculaire disposée en spirale.

Ces caractères changent progressivement pour adopter la structure de l'adulte dans les premières semaines de vie post-natale et de nouvelles artères se forment.

A un âge avancé, les veines et les artères musculaires pulmonaires s'épaississent par accumulation irrégulière de fibres de collagène dans l'intima.

Les artères bronchiques sont des branches collatérales directes de l'aorte thoracique.

Les artères bronchiques fournissent un second réseau d'irrigation qui perfuse le poumon à la pression de la circulation systémique artérielle pour apporter du sang oxygéné aux bronches.

Elles suivent le chemin de l'arbre bronchique et de ses branches jusqu'au niveau des bronchioles respiratoires, où elles s'anastomosent avec les branches de l'artère pulmonaire. Elles communiquent également avec le système artériel pulmonaire par des anastomoses capillaires dans la sous-muqueuse bronchique.

Chez l'enfant, les artères bronchiques sont histologiquement analogues aux autres artères de la grande circulation (voir Chapitre 9). Elles possèdent une média musculaire et une limitante élastique interne nette, mais n'ont pas de limitante élastique externe structurée (Fig. 10.19a).

Chez l'adulte, les artères bronchiques développent des fibres musculaires lisses longitudinales, disposées en petits faisceaux dans l'intima. Ceux-ci sont particulièrement importants dans certaines formes de maladies pulmonaires chroniques, mais on les retrouve à partir de 20 ans chez des individus normaux et en bonne santé (Fig. 10.19b).

Les veines bronchiques se drainent dans les veines azygos et hémi-azygos.

Il existe de nombreuses anastomoses entre les veines bronchiques et les veines pulmonaires, les veines bronchiques cheminant avec les artères bronchiques dans l'adventice des voies aériennes. Les veines bronchiques se déversent dans les veines azygos et hémi-azygos.

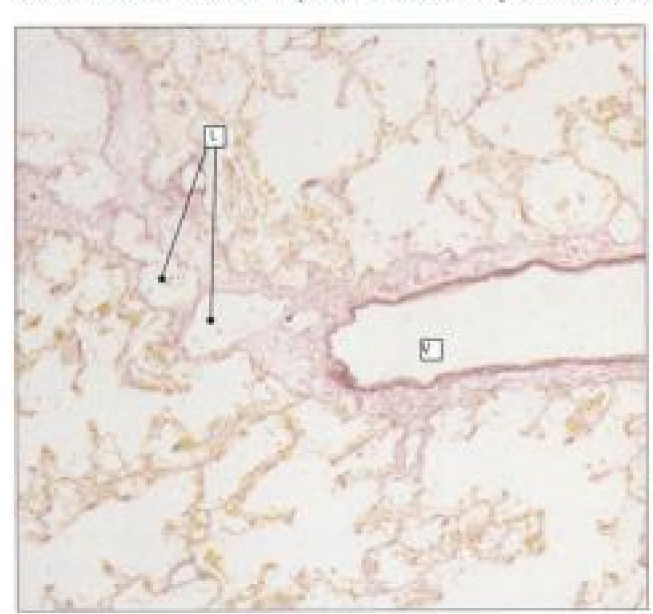
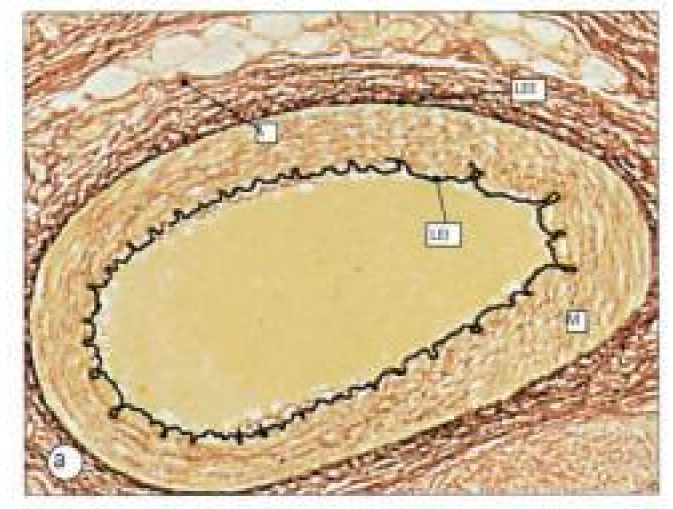


Fig. 10.18 Veine pulmonaire.
Les veines pulmonaires (V) sont des vaisseaux à paroi mince qui cheminent dans les cloisons fibrocollagènes avec les lymphatiques pulmonaires (L). Les petites veinules ressemblent aux artérioles pulmonaires mais les veines plus grosses renferment des fibres collagènes et élastiques, avec du muscle lisse à l'extérieur de la lame basale.
Les cellules musculaires lisses et les fibres élastiques sont disposées au hasard, mais dans les grosses veines pulmonaires, les fibres élastiques peuvent former une limitante élastique continue ou discontinue. Il n'y a pas de valvule dans les veines pulmonaires, quel que soit leur calibre.



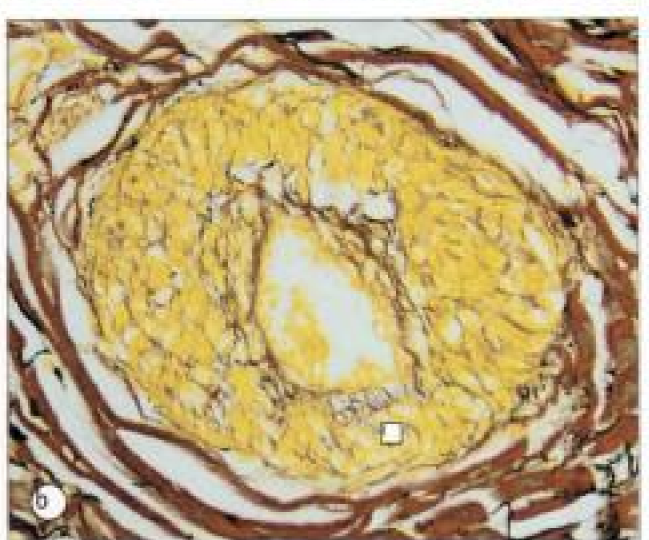


Fig. 10.19 Artère bronchique.
ⓐ Artère bronchique à faible grossissement, chez un enfant de 2 ans, colorée par la méthode de Van Gieson pour le tissu élastique afin de mettre en évidence la média musculaire (M) entre les limitantes élastiques interne et externe (LEI et LEE). Les fibres élastiques sont colorées en noir. Cette artère ressemble beaucoup à une artère musculaire normale de la grande circulation et possède une adventice (A) fibrocollagène.
ⓑ Artère bronchique, à fort grossissement, chez un homme de 50 ans en bonne santé, colorée par la méthode de Van Gieson pour le tissu élastique. Ce cliché montre une hypertrophie physiologique de l'intima (I) liée à la présence de cellules musculaires lisses longitudinales (jaunes).

Il n'y a pas de drainage lymphatique des sacs alvéolaires et des cloisons interalvéolaires.

Tout le liquide des espaces aériens est absorbé dans l'interstitium, à travers la partie épaisse de la paroi alvéolaire. Ce liquide diffuse de proche en proche dans l'interstitium, jusqu'à ce qu'il pénètre dans de petits vaisseaux lymphatiques à peu près au niveau des bronchioles respiratoires.

Les petits vaisseaux lymphatiques confluent pour former de plus gros vaisseaux qui suivent l'arbre bronchique jusqu'au hile pulmonaire, traversant en chemin une série de ganglions lymphatiques péri-bronchiques.

Un autre système de lymphatiques chemine dans la plèvre viscérale et les cloisons fibrocollagènes qui divisent le parenchyme pulmonaire en lobules distincts. Ces lymphatiques pleuraux périphériques se déversent directement dans la cavité pleurale.

PLÈVRES

Les plèvres constituent le revêtement de la cage thoracique.

Les poumons se trouvent dans la cage thoracique qui peut accroître ou réduire ses dimensions par la contraction et le relâchement des muscles respiratoires. Le revêtement interne de la cage thoracique et la surface des poumons sont lisses, produisant peu de frictions, baignés par une faible quantité de liquide lubrifiant ; ce sont les plèvres.

La surface des poumons constitue la plèvre viscérale composée de cinq couches mal définies :

- une couche externe de cellules mésothéliales pavimenteuses ;
- une zone mince de tissu contenant quelques fibres de collagène lâche sans lame basale identifiable entre cette couche et le mésothélium ;
- une couche élastique externe irrégulière ;
- une couche interstitielle de tissu lâche constitué de fibres de collagène et renfermant des lymphatiques, des vaisseaux sanguins et des nerfs, ainsi que des cellules musculaires lisses ;
- une couche élastique interne mal définie contenant des fibres élastiques courtes, dont quelques-unes se réunissent avec celles des cloisons interalvéolaires des groupes alvéolaires les plus périphériques.

Ces couches, très variables d'un endroit à l'autre (Fig. 10.20), sont particulièrement irrégulières à proximité des cloisons interlobulaires fibrocollagènes, les réseaux de fibres élastiques mal définies de la plèvre fusionnant souvent en une seule couche avant d'envahir partiellement la cloison.

La plèvre pariétale, revêtement interne de la cage thoracique, rejoint la plèvre viscérale au niveau du hile de chaque poumon.

La structure de la plèvre pariétale est plus simple que celle de la plèvre viscérale ; habituellement, elle ne comporte qu'une seule couche de fibres élastiques. La plèvre pariétale repose sur une couche de tissu adipeux située sur une couche de tissu de soutien dense, riche en fibres de collagène. Ces fibres de collagène sont en continuité avec le périoste des côtes et le périmysium des muscles intercostaux.

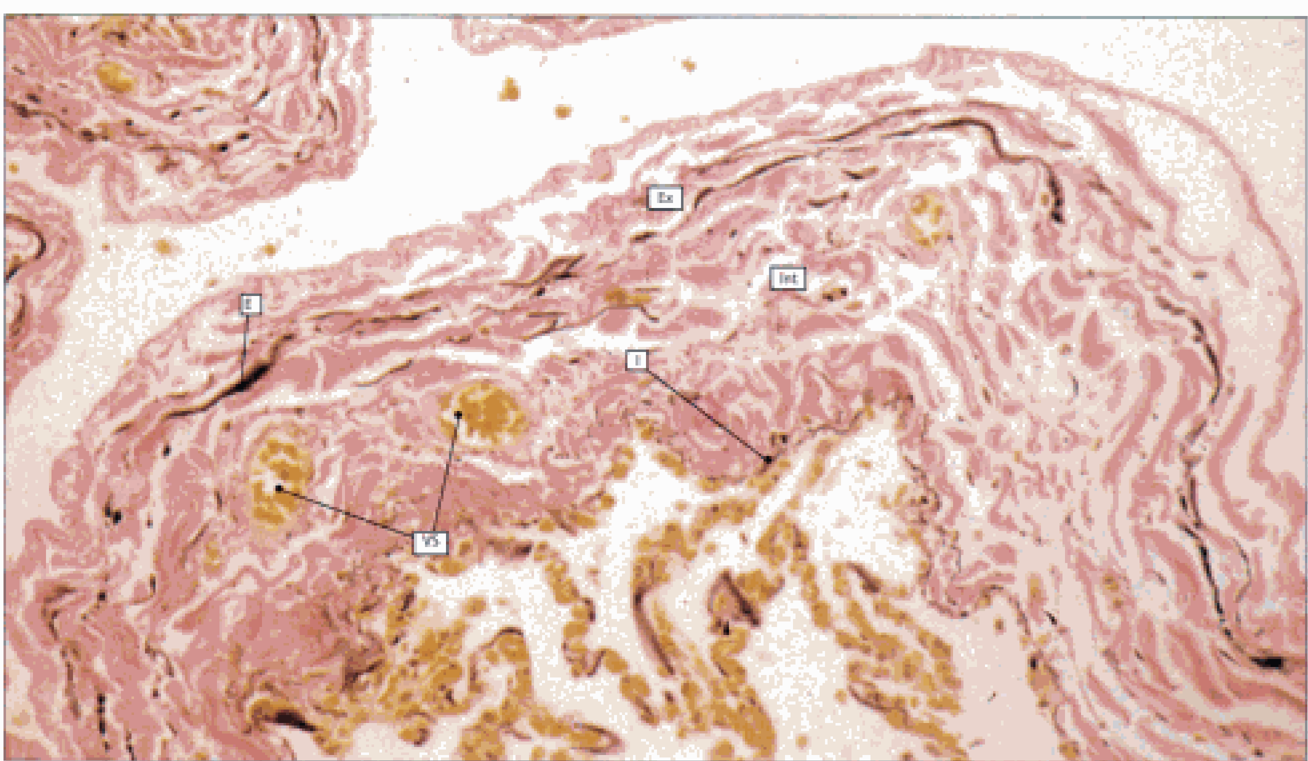


Fig. 10.20 Plèvre viscérale.
Plèvre viscérale colorée par la méthode de Van Gieson montrant son contenu en fibres élastiques (noires) et collagènes (rouges). On ne peut pas identifier les cellules mésothéliales pavimenteuses de la surface, mais on peut voir la couche élastique externe irrégulière (E) et la couche élastique interne (I) fragmentée, mal définie, ainsi que les couches collagènes externe (Ex) et interstitielle (Int), cette dernière contenant des vaisseaux sanguins (VS).



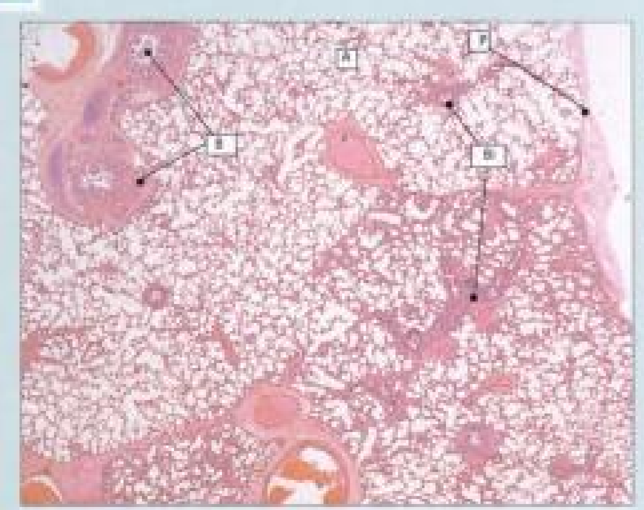


Fig. 10.21 Architecture du poumon.
Architecture générale du poumon d'un enfant à faible grossissement. Notez les bronches (B), les bronchioles (Bi), le réseau alvéolaire (A) et le revêtement pleural (P).

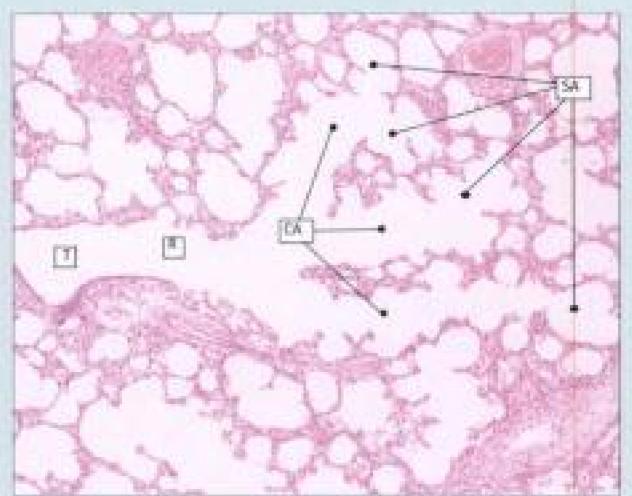


Fig. 10.22 Voies aériennes distales.
Bronchiole terminale (T) donnant naissance à une bronchiole respiratoire (R) qui se divise en trois canaux alvéolaires (CA) dans lesquels s'ouvrent des alvéoles. Les canaux alvéolaires se terminent par des sacs alvéolaires (SA) dans lesquels un certain nombre d'alvéoles s'ouvrent directement.

?

1. LES CORDES VOCALES VRAIES DU LARYNX
   (a) sont tapissées d'un épithélium cylindrique cilié
   (b) contiennent beaucoup de vaisseaux lymphatiques
   (c) sont riches en vaisseaux capillaires
   (d) contiennent des fibres du ligament vocal
   (e) contiennent des fibres du muscle vocal

2. CLASSEZ LES CONSTITUANTS DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE SUIVANTS, DE LA PARTIE PROXIMALE VERS LA PARTIE DISTALE
   (a) canal alvéolaire
   (b) bronchiole terminale
   (c) alvéoles
   (d) bronchiole respiratoire
   (e) sacs alvéolaires

3. LES PNEUMOCYTES DE TYPE I
   (a) sont plus nombreux que les pneumocytes de type II
   (b) sont unis les uns aux autres par des jonctions serrées
   (c) sont riches en mitochondries
   (d) possèdent des microvillosités superficielles bien développées
   (e) sont très résistants aux toxines inhalées

4. LES PNEUMOCYTES DE TYPE II
   (a) possèdent des microvillosités superficielles
   (b) sont des cellules aplaties
   (c) sont des cellules souches capables de se transformer en pneumocytes de type I et de type II
   (d) peuvent exister à l'état libre et agir comme des macrophages alvéolaires
   (e) contiennent des corps pluri-lamellaires dans leur cytoplasme

11. Tube digestif

INTRODUCTION

Le tube digestif constitue un tube musculaire tapissé à l'intérieur d'un épithélium dont la structure varie à divers niveaux selon sa spécialisation fonctionnelle ; sauf pour quelques variations locales, la structure musculaire est partout identique.

La fonction du tube digestif est d'accepter les aliments bruts et de les fragmenter en petites portions qui sont ensuite attaquées par diverses sécrétions, principalement des enzymes, qui transforment les grosses molécules en molécules plus petites, leur permettant ainsi d'être absorbées dans la circulation sanguine et lymphatique.

Les petites molécules sont principalement des acides aminés, de petits peptides, des hydrates de carbone, des sucres et des graisses, transportés par le sang et la lymphe, surtout au foie, où ils sont utilisés comme éléments de la synthèse des protéines essentielles, des glucides et des lipides.

Le tube digestif peut être divisé en trois unités fonctionnelles, associées à un système glandulaire auxiliaire (Fig 11.1).

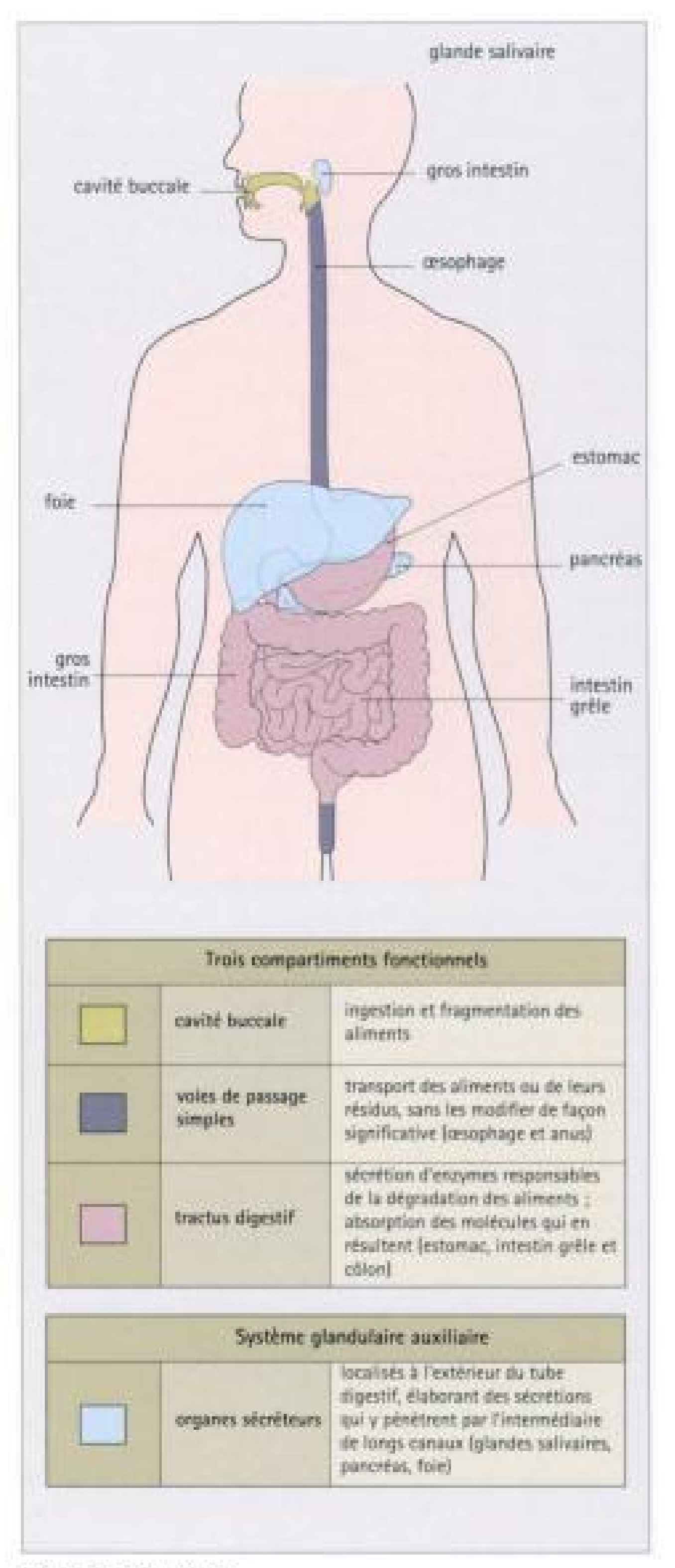


Fig. 11.1 Le tube digestif.

LA CAVITÉ BUCCALE ET SON CONTENU

La cavité buccale est tapissée par un épithélium pavimenteux stratifié sur toute sa surface et contient de nombreuses structures spécialisées.

La cavité buccale est recouverte par un épithélium pavimenteux stratifié, la sous-muqueuse sous-jacente contenant une quantité variable de glandes salivaires qui sécrètent à la fois un liquide muqueux et séreux. Des fibres musculaires striées, situées dans les couches plus profondes, sont responsables des modifications de taille et de forme de la cavité et du déplacement des aliments ; des fibres musculaires striées constituent également la masse de la langue et sont nombreuses et importantes au niveau des joues.

Dans certaines parties, les tissus profonds de la cavité buccale sont constitués d'os, simples plaques osseuses (voûte palatine) ou os modifié (dents). Le palais dur, immobile, constitue une structure rigide contre laquelle la langue peut s'appuyer. Les dents sont implantées dans un support osseux (maxillaires supérieur et inférieur) et forment les principaux outils de la fragmentation des aliments.

Les lèvres sont recouvertes d'un épithélium pavimenteux et contiennent des glandes et un muscle sous-jacent.

L'orifice buccal est bordé par les lèvres, entourées d'une peau pileuse renfermant des glandes sébacées et des canaux sudoripares exocrines. Entre la portion extérieure pileuse et la portion interne humide, se trouve une zone de transition appelée

vermillon à cause de sa couleur rouge rosée. Là, l'épithélium est de type pavimenteux stratifié non kératinisant avec un système de crêtes épidermiques important (voir Chapitre 18) et les papilles entre les crêtes épithéliales renferment de nombreux vaisseaux responsables de la couleur.

La surface interne des lèvres est tapissée d'un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisant avec des crêtes épidermiques moins développées et de petits amas de tissu salivaire libérant leurs sécrétions par de courts canaux. De plus, quelques glandes sébacées (grains de Fordyce), particulièrement nombreuses aux angles de la bouche, s'ouvrent directement à la surface muqueuse plutôt que dans un follicule pileux comme dans la peau.

Dans les régions plus profondes des lèvres, des faisceaux de fibres musculaires striées (muscle orbiculaire des lèvres) sont disposés de manière concentrique autour de la bouche ; ce muscle est, entre autres, responsable de l'ouverture et de la fermeture de la bouche.

La face interne des joues est tapissée par un épithélium pavimenteux et contient des glandes et des muscles profonds.

Les joues sont tapissées par un épithélium pavimenteux non kératinisant dont les cellules sont souvent riches en glycogène. Les zones de kératinisation ne sont pas exceptionnelles, particulièrement à la suite d'une friction chronique de dentiers mal ajustés ou de morsures répétées. La sous-muqueuse renferme de petites glandes salivaires (glandes jugales) et quelques glandes sébacées (grains de Fordyce), tandis que les tissus profonds abritent les fibres striées des muscles de la joue (muscle buccinateur).

La voûte palatine est riche en glandes salivaires (glandes salivaires palatines).

La voûte palatine est recouverte d'un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisant, avec un réseau important de crêtes épidermiques qui reflètent les agressions de friction et de cisaillement auxquelles cette région est soumise lors de la mastication des aliments. Sous le tissu glandulaire, la sous-muqueuse est solidement attachée au périoste de l'os palatin. La face buccale du palais mou est recouverte d'un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisant qui s'étend jusqu'à son bord postérieur libre où se fait la transition avec l'épithélium cylindrique cilié qui recouvre les surfaces nasales.

Le plancher de la bouche contient lui aussi des glandes salivaires.

Le plancher de la bouche est recouvert d'un mince épithélium pavimenteux stratifié non kératinisant qui fait suite à celui de la face inférieure de la langue.

Cette région est riche en tissu glandulaire, avec de nombreuses petites glandes salivaires (glandes sublinguales accessoires) et des glandes plus grosses situées de part et d'autre du frein médian, sur la face inférieure de la langue (glandes sublinguales).

La langue est un muscle recouvert d'un épithélium pavimenteux.

La langue est un organe essentiellement musculaire qui s'attache au plancher de la cavité buccale et se dirige vers le haut et l'avant.

Sa face inférieure est tapissée d'un mince épithélium pavimenteux stratifié non kératinisant qui fait suite à celui du plancher de la bouche. A l'inverse, sa face dorsale, souvent en contact avec la voûte palatine pendant qu'on mange, qu'on parle ou au repos, est recouverte d'un épithélium pavimenteux stratifié épais kératinisant qui dénote une forte spécialisation.

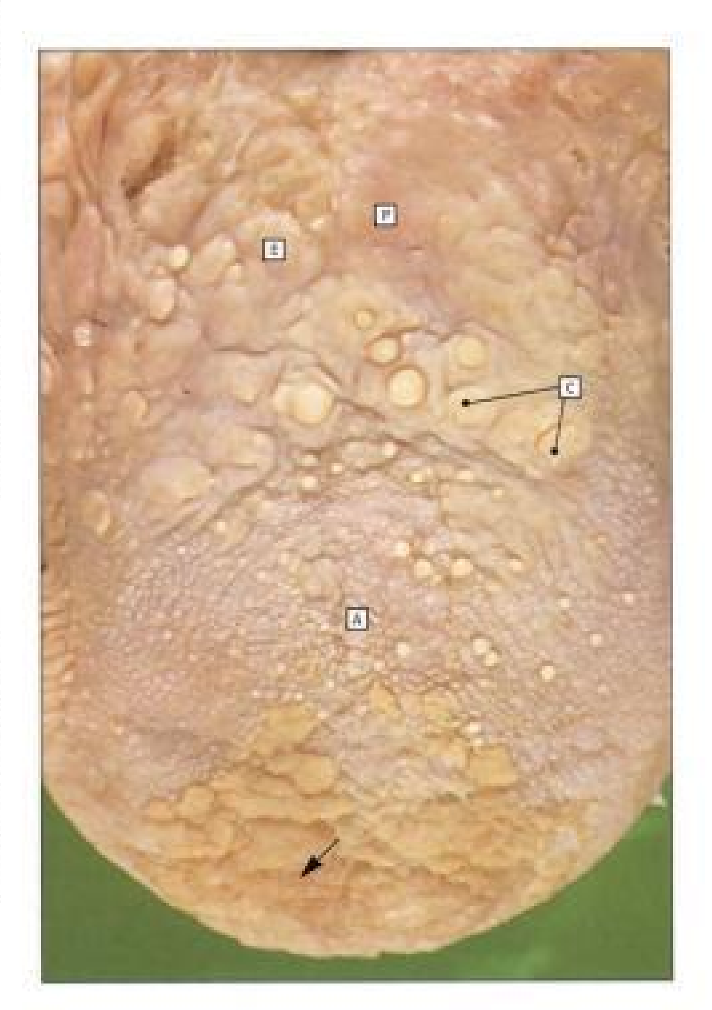


Fig. 11.2 Face dorsale de la langue.
La face dorsale de la langue est divisée en un tiers postérieur (P) parsemé d'élévations en forme de dôme (E) et en deux tiers antérieurs (A), par une ligne en forme de V de papilles caliciformes (C). La surface des deux tiers antérieurs est rendue rugueuse par la présence de petites papilles filiformes et fongiformes et par une couche superficielle de kératine. Par endroits la kératine peut être épaisse et tachée par la nourriture (langue chargée, flèche) surtout chez les sujets âgés (comme ici) et renfermer de nombreuses colonies bactériennes.

La face dorsale de la langue est divisée en deux zones principales.

La face dorsale de la langue est divisée en deux tiers antérieurs et un tiers postérieur par une ligne en forme de V constituée de 6 à 10 protrusions en forme de dômes aplatis, les papilles caliciformes (Fig. 11.2), dont les bases s'enfoncent sous la surface.

Chacune est entourée d'un étroit sillon dont l'épithélium contient de nombreux bourgeons du goût. On pense que ces bourgeons peuvent détecter le goût amer. De petites glandes salivaires déchargent leurs sécrétions dans ces sillons (Fig. 11.3).

Le tiers postérieur de la langue se caractérise par la présence de tissu lymphoïde.

Les élévations peu marquées en forme de dôme de l'épithélium du tiers postérieur de la langue sont liées à la présence de tissu lymphoïde (amygdales linguales) dans la sous-muqueuse (Fig. 11.4). Ce tissu lymphoïde fait partie des formations lymphoïdes associées aux muqueuses (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue, MALT, voir page 134) qui protègent, avec les amygdales palatines et pharyngées, l'orifice buccal. On trouve de nombreux lymphocytes à l'intérieur de l'épithélium pavimenteux stratifié non kératinisant de revêtement qui s'étend vers le bas dans le tissu lymphoïde pour former d'étroites crevasses. De petites glandes salivaires s'ouvrent dans le fond de ces crevasses, devenant plus nombreuses et plus grosses au niveau de la ligne de papilles caliciformes.

La surface épithéliale des deux tiers antérieurs de la langue présente une série d'élévations appelées papilles.

On connaît trois types de papilles chez l'homme : caliciformes (voir ci-dessus), filiformes et fongiformes.

Les papilles filiformes sont les plus nombreuses et se retrouvent sur toute la surface dorsale de la langue. Elles sont longues, minces et de forme conique (Fig. 11.5) et sont kératinisées, particulièrement à la pointe. Elles ne comportent pas de bourgeons du goût.

Les papilles fongiformes (Fig. 11.5) sont disposées irrégulièrement parmi les papilles filiformes et ont la forme d'un champignon. Leur épithélium contient des bourgeons du goût, ceux de la pointe de la langue détectant le sucré et ceux situés plus en arrière et le long des bords détectant le salé.

Fig. 11.3 Papille caliciforme.
La papille caliciforme (P) est entourée d'un sillon (S) dans le fond duquel des glandes salivaires (G) font saillie. Les bourgeons du goût (BG) sont particulièrement nombreux dans la paroi des sillons.

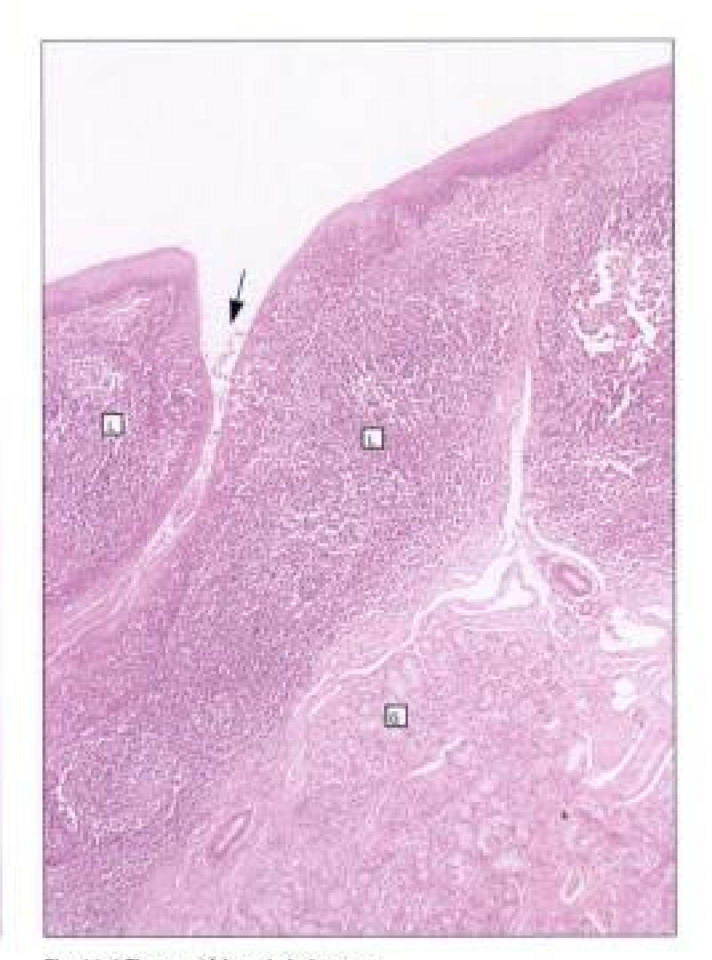


Fig. 11.4 Tiers postérieur de la langue.
Le tiers postérieur de la langue est caractérisé par la présence de tissu lymphoïde (L), d'invaginations en crevasses de l'épithélium (flèche), au fond desquelles s'ouvrent des glandes salivaires (G).

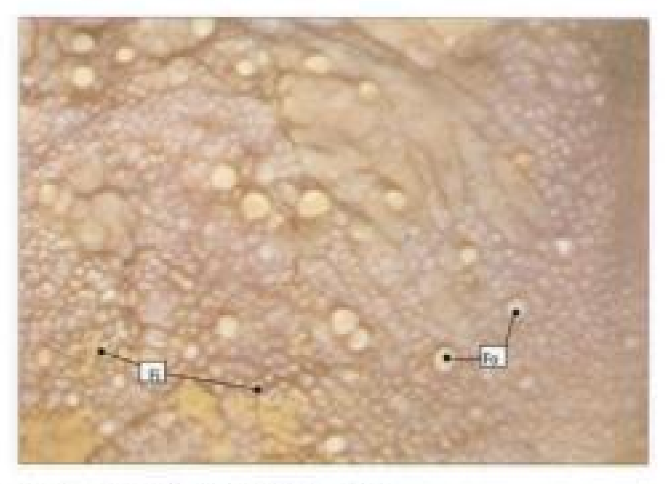
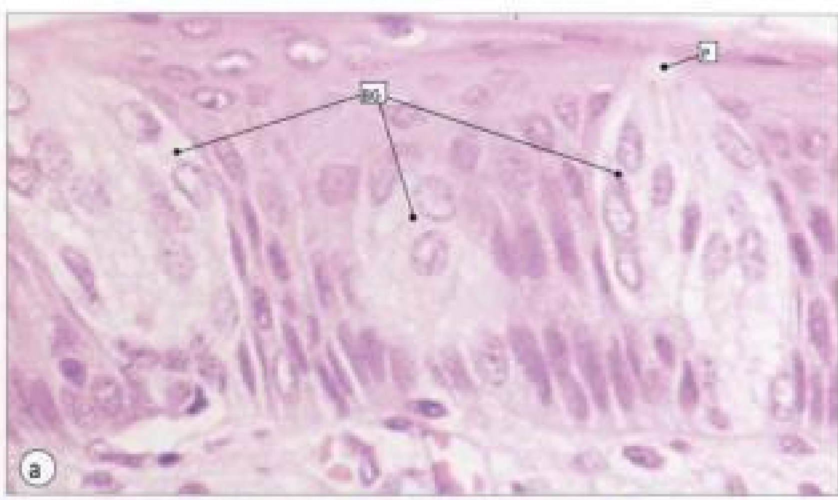


Fig. 11.5 Papilles fongiformes et filiformes.
Photographie d'une partie de la face dorsale des deux tiers antérieurs de la langue montrant l'aspect macroscopique de champignon des papilles fongiformes (Fo) et les papilles filiformes (Fi) plus petites.

Les bourgeons du goût sont des organes sensoriels spécialisés, localisés dans l'épithélium de la langue. Chaque bourgeon du goût occupe l'épaisseur de l'épithélium et est constitué de cellules en fuseau, regroupées en formations ovalaires (Fig. 11.6). La face luminale des cellules s'ouvre dans l'épithélium par le pore gustatif et porte des microvillosités. En microscopie électronique, on remarque que certaines cellules fusiformes possèdent des vésicules synaptiques et sont reliées à de petites fibres nerveuses afférentes ; ce sont les cellules sensorielles (réceptrices). D'autres cellules, dont le cytoplasme est plus dense et contient de rares granules sécrétoires près de la face luminale, agissent, pense-t-on, comme cellules de soutien mais peuvent aussi sécréter des glycosaminoglycanes dans le pore gustatif.



b

Fig. 11.6 Bourgeons du goût dans la papille caliciforme.
ⓐ Cette coupe fine en résine acrylique, colorée par l'H.E., montre une papille caliciforme dans une biopsie linguale d'un sujet âgé. On voit les bourgeons du goût, de forme ovalaire (BG), occupant toute l'épaisseur de l'épithélium. Le pôle luminal des cellules fusiformes s'ouvre à la surface au niveau du pore gustatif (P).
ⓑ Cette coupe en résine époxy (de 0,5 µm d'épaisseur) d'un bourgeon du goût, colorée au bleu de toluidine, montre les cellules fusiformes à noyau arrondi ou allongé. On observe une petite granulation de glycosaminoglycane, intensément colorée, au niveau du pore gustatif.

On observe aussi des cellules semblables aux cellules sensorielles mais dépourvues de vésicules synaptiques ou de nerf afférent. Ces cellules sont rapidement remplacées (10-14 jours) de sorte qu'il existe une population de petites cellules souches arrondies à la base de chaque bourgeon, donnant naissance aux autres types cellulaires.

Les bourgeons du goût de la face dorsale de la langue détectent l'acide, le sucré, l'amer et le salé, et signalent précocement la saveur désagréable d'un aliment. L'appréciation des goûts plus subtils est sous la dépendance des récepteurs de l'odorat dans le nez (voir page 162).

Les fibres musculaires de la langue sont orientées dans plusieurs directions.

La musculature de la langue forme un ensemble complexe de fibres musculaires striées disposées en bandes longitudinales, verticales, transversales et obliques, et enveloppées d'une quantité variable de tissu adipeux (Fig. 11.7).

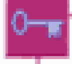
Cette disposition donne à la langue une grande mobilité pour déplacer la nourriture dans la bouche et en assurer une fragmentation efficace, puis pour pousser vers l'arrière la nourriture fragmentée afin qu'elle soit avalée ; cela permet aussi le contrôle précis des mouvements de la langue indispensables à la parole.

De nombreux îlots de tissu salivaire se retrouvent dans la sous-muqueuse entre le noyau musculaire de la langue et l'épithélium de surface, dans la zone de jonction entre le tiers postérieur et les deux tiers antérieurs. Certaines des glandes salivaires les plus profondes descendent dans les régions superficielles de la zone musculaire.



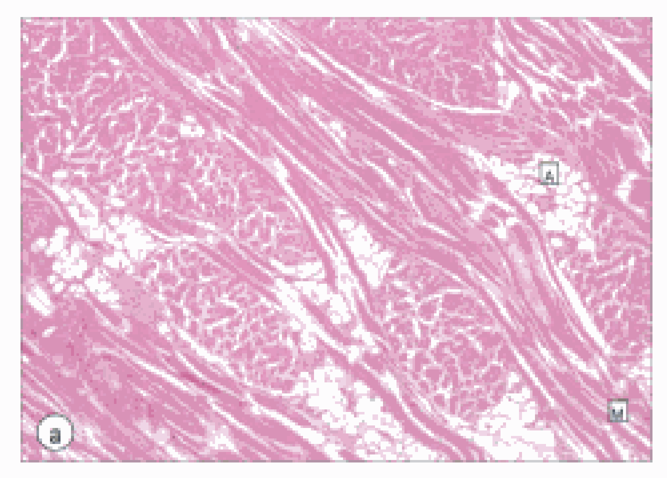
LES DEUX TIERS ANTÉRIEURS DE LA LANGUE

- sont recouverts d'un épithélium pavimenteux stratifié, mince à la face ventrale, épais et papillaire à la face dorsale ;
- on trouve à leur niveau des papilles filiformes, fongiformes et caliciformes, ces dernières marquant la séparation entre les deux tiers antérieurs et le tiers postérieur de la langue ;
- il existe des bourgeons du goût au niveau des papilles caliciformes et fongiformes ;
- la masse de la langue est constituée de muscle strié et d'une petite quantité de tissu adipeux ;
- on trouve des glandes salivaires dans la sous-muqueuse, notamment près des papilles caliciformes.



LE TIERS POSTÉRIEUR DE LA LANGUE

- est tapissé d'un épithélium pavimenteux stratifié, plus lisse, non papillaire ;
- la sous-muqueuse contient des formations lymphoïdes (MALT) faisant partie de l'anneau de Waldeyer ;
- la langue est constituée de muscle et de tissu adipeux, avec quelques glandes salivaires dans la sous-muqueuse et parfois jusqu'à la couche musculaire, surtout près des papilles caliciformes.



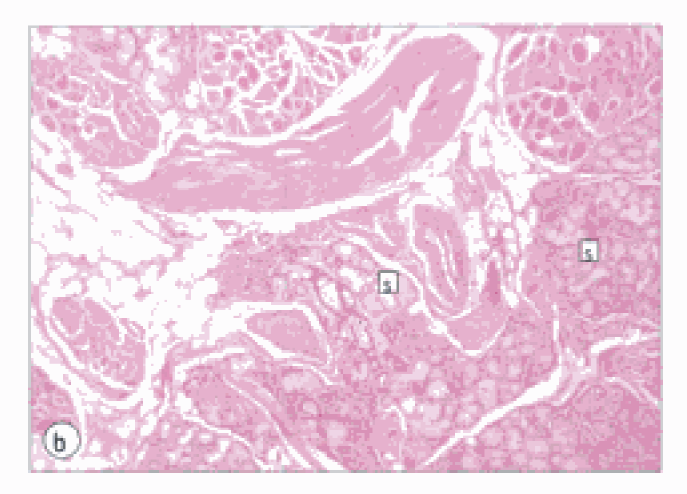


Fig. 11.7 Musculature de la langue.

(a) Dans les deux tiers antérieurs de la langue, les faisceaux de muscle strié (M) sont très serrés et le tissu adipeux est rare (A). Remarquez que les faisceaux courent dans des directions diverses. Dans le tiers postérieur, plus épais et moins mobile, le tissu adipeux est plus abondant.

(b) Les amas de glandes salivaires (S) sont nombreux dans la sous-muqueuse et le noyau musculaire de la partie postérieure de la langue, surtout près de la jonction deux tiers antérieurs/tiers postérieur.

DENTS

INTRODUCTION

Le rôle principal de la cavité buccale, la fragmentation des aliments grossiers, est assuré par les dents qui sont des structures dures, très minéralisées, enchâssées dans les arcades alvéolaires des maxillaires.

Les dents sont disposées de telle façon que la surface libre de celles du maxillaire inférieur (ou mandibule) entre en contact avec celle du maxillaire supérieur, permettant ainsi de broyer la nourriture.

Les dents antérieures (incisives et canines) ont des extrémités pointues ou en forme de burin pour couper les aliments en morceaux de moyenne grosseur, alors que les dents postérieures (prémolaires et molaires) ont des surfaces plus importantes et aplaties afin de broyer les morceaux de nourriture en fragments plus petits.

La mandibule s'attache au crâne par l'articulation temporo-maxillaire qui autorise des mouvements de haut en bas, d'avant en arrière et d'un côté à l'autre, facilitant ainsi le broyage des aliments.

Chaque dent peut être divisée en deux portions anatomiques, la couronne et la racine.

- La couronne fait saillie dans la cavité buccale.
- La racine est enfouie dans l'os maxillaire ou mandibulaire.

La jonction entre couronne et racine constitue le collet. Une dent mature comporte cinq parties : la cavité centrale ou chambre pulpaire, l'ivoire ou dentine, l'émail, le cément et le ligament alvéolo-dentaire (Fig. 11.8).

La cavité centrale de chaque dent contient la pulpe dentaire, richement vascularisée et innervée.

La cavité (ou chambre) pulpaire est le noyau central mou de la dent et dessine grossièrement sa forme générale. Elle contient du collagène et des fibroblastes enfouis dans une matrice de glycosaminoglycanes.

Dans la chambre pulpaire courent les vaisseaux sanguins qui nourrissent les odontoblastes (voir plus loin) et les terminaisons nerveuses responsables de la sensibilité dentaire. Ces vaisseaux et nerfs pénètrent et ressortent par une petite ouverture à la pointe de la racine, le **trou apical**.

La **chambre pulpaire** est étroite au niveau de la plus grande partie de la racine (**canal radiculaire**) mais s'élargit au niveau du collet et de la couronne. Sa couche externe est tapissée d'odontoblastes qui produisent continuellement l'ivoire. A mesure que l'ivoire se dépose, la taille de la chambre pulpaire diminue.

Fig. 11.8 Incisive définitive.
La chambre pulpaire centrale, dont la couche externe renferme des cellules qui produisent les composants spécialisés de la matrice organique (odontoblastes), est entourée d'ivoire (dentine), matériau minéralisé pratiquement acellulaire, qui forme l'essentiel de la dent.
L'ivoire de la couronne est recouvert d'émail, matériau très minéralisé formant un revêtement externe résistant. Au niveau du collet, l'émail fait place au cément qui ressemble à l'os et recouvre l'ivoire de la racine.
Le cément est attaché à l'os alvéolaire du maxillaire ou de la mandibule par le ligament alvéolo-dentaire constitué de fibres collagènes serrées, imbriquées dans le cément à une extrémité et dans l'os de l'alvéole dentaire à l'autre extrémité.

FORMATION DE L'IVOIRE ET ODONTOBLASTES

La matrice minéralisée spécialisée de la dent est appelée ivoire ou dentine et est sécrétée par les odontoblastes.

L'ivoire est composé de sels minéraux et de matériel organique. Les sels minéraux sont des sels de calcium sous forme d'hydroxyapatite cristalline (70 à 80 %) , disposés en longs tubules creux parallèles, les **tubules de la dentine**. A l'intérieur de ces tubules, on trouve du matériel organique sous forme de fines projections cytoplasmiques des odontoblastes, avec des fibres de collagène de type I et les glycosaminoglycanes qu'elles produisent (20 à 30 %).

La dentine est d'abord déposée sous la forme d'une matrice de glycosaminoglycanes dans laquelle les fibres de collagène ne sont placées de façon linéaire. Cette prédentine, non minéralisée, est synthétisée par les odontoblastes situés aux limites extérieures de la chambre pulpaire (Fig. 11.9).

Chez l'homme, les prolongements cytoplasmiques de l'odontoblaste ne remplissent que 25 à 50 % de la longueur des tubules, de sorte que l'ivoire situé près de la jonction ivoire/émail semble contenir des tubules vides. Ces tubules contiennent en fait un liquide qui disparaît au cours de la formation tissulaire.

Les odontoblastes synthétisent de la prédentine à la face interne de la cavité pulpaire (Fig. 11.9 et 11.10) et la cavité diminue de volume à mesure que l'individu vieillit.

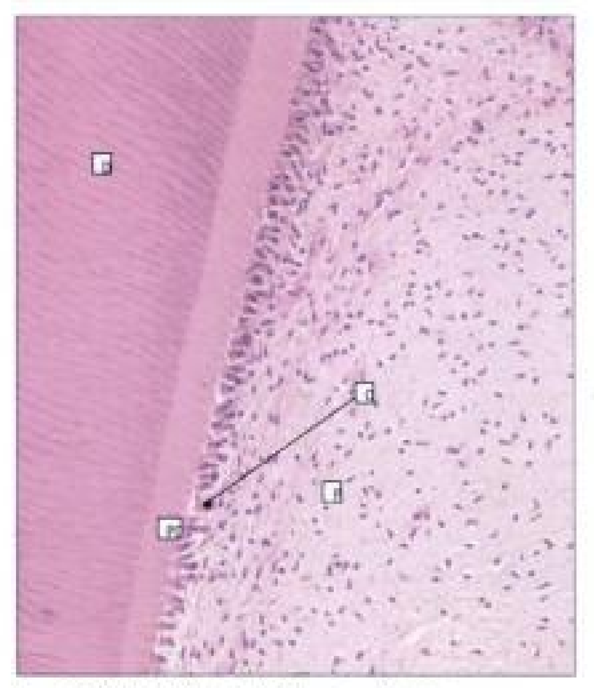


Fig. 11.9 Ivoire (dentine), prédentine et odontoblastes.
Microphotograhie de la chambre pulpaire (P) bordée extérieurement d'une couche d'odontoblastes (O), à l'extérieur de laquelle on remarque une couche plus pâle de prédentine (PD). La couche externe est constituée de dentine minéralisée (D) dans laquelle on remarque la disposition des tubules.

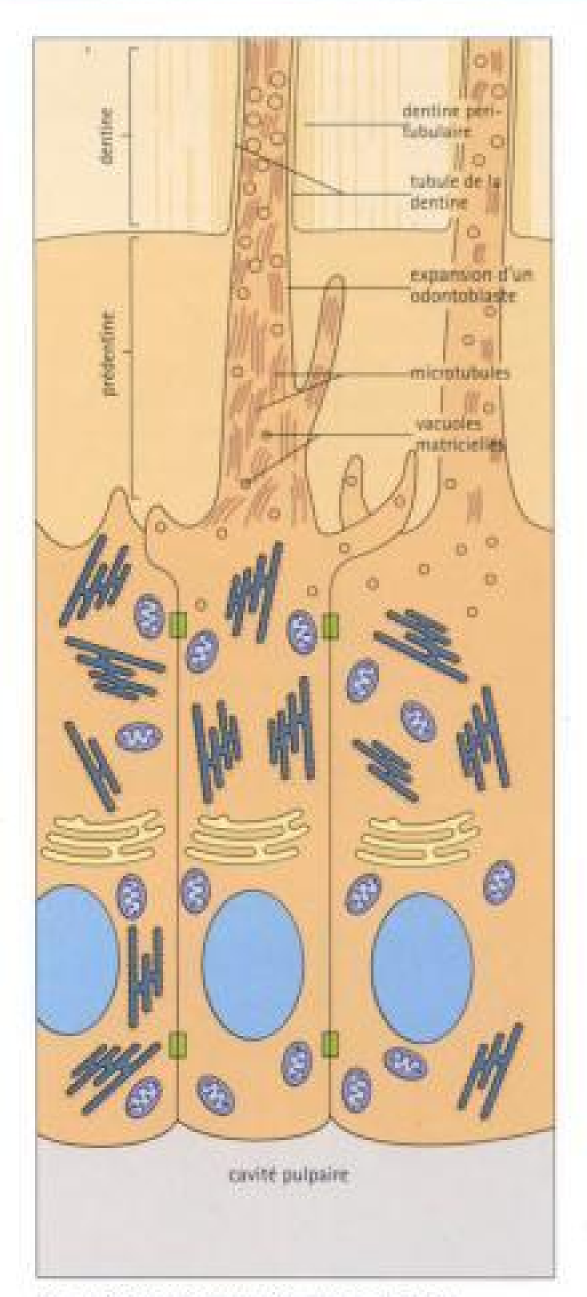


Fig. 11.10 Odontoblastes et formation de l'ivoire.
L'odontoblaste fonctionnel est une cellule haute et étroite dont la base repose sur les cellules et les fibres de la chambre pulpaire (fibroblastes et collagène, principalement). Son noyau est situé à la base et son cytoplasme est riche en mitochondries et en réticulum endoplasmique rugueux.
Il possède un gros appareil de Golgi supranucléaire. Au sommet de la cellule, le cytoplasme s'étire en un long prolongement qui traverse les couches de prédentine et d'ivoire à l'intérieur des tubules et émet de petites branches latérales dans la prédentine. Les prolongements cytoplasmiques renferment de nombreux microtubules et de petites vacuoles matricielles contenant des ions Ca^{++} et $PO4^{-}$.
Ces vacuoles jouent un rôle clef dans la minéralisation de la dentine. Le mécanisme est le même que celui de la minéralisation de la matrice ostéoïde dans la formation de l'os (voir page 240).

La formation de l'ivoire débute par la formation de prédentine par les odontoblastes.
Dans la prédentine, des fibres de collagène (type I) disposées au hasard sont produites par l'odontoblaste et enveloppées dans une matrice extracellulaire de phosphoprotéines et de glycosaminoglycanes (surtout du chondroïtine-sulfate).

La minéralisation débute par le déversement des vacuoles des prolongements cytoplasmiques et de leurs branches dans la couche de prédentine.

Quelque temps après sa formation, la prédentine débute sa minéralisation à la jonction avec l'ivoire déjà minéralisé ; près de cette jonction prédentine/ivoire, les fibres collagènes de la prédentine deviennent plus nombreuses et plus tassées. La dentine qui borde les tubules (dentine péri-tubulaire) est particulièrement compacte et très minéralisée (Fig. 11.11).

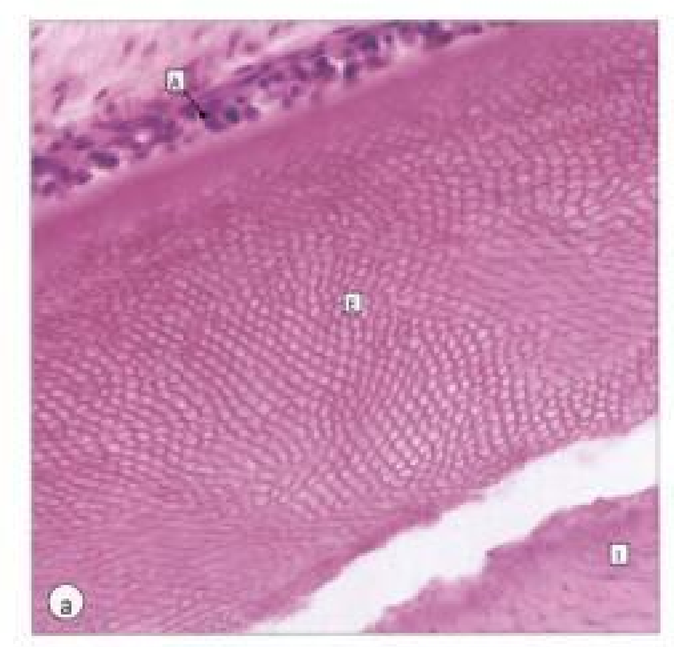
AMÉLOBLASTES ET FORMATION DE L'ÉMAIL

L'émail est le tissu le plus dur de l'organisme.
L'émail est presqu'entièrement composé d'hydroxyapatite ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$) disposée en bâtonnets serrés de section hexagonale (prismes de l'émail) (Fig. 11.12) d'environ 4 µm de diamètre, bien que certains puissent atteindre 8 µm.

Chaque bâtonnet traverse l'épaisseur complète de la couche d'émail. Les petits interstices entre les bâtonnets sont remplis de cristaux d'hydroxyapatite. Une petite quantité de matrice organique (protéines et polysaccharides) représente des résidus de la matrice synthétisée et excrétée par les cellules productrices d'émail, les améloblastes, avant la minéralisation de l'émail.



Fig. 11.11 Tubules de l'ivoire.
Photographie au microscope électronique à balayage en un point éloigné de la couche de prédentine. Le tissu minéralisé renferme des tubules vides puisque le prolongement cytoplasmique de l'odontoblaste ne remplit que la partie initiale du tubule. Remarquez l'ivoire plus compact autour des tubules.



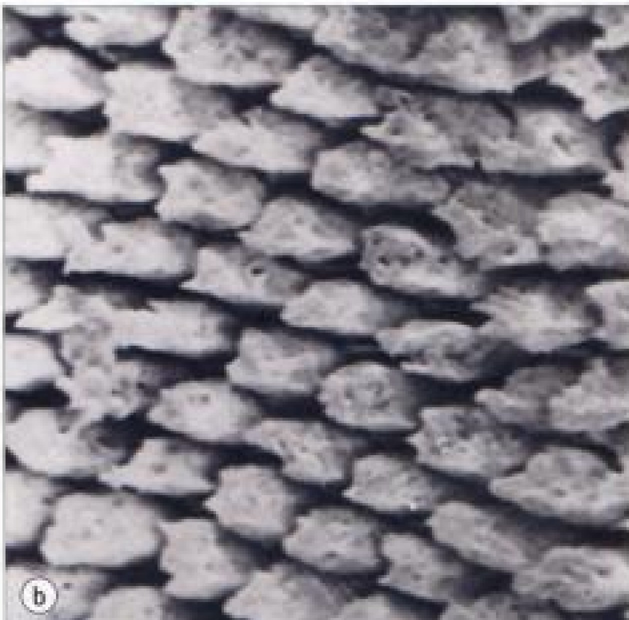


Fig. 11.12 Émail.
ⓐ Coloration H.E. Email en début de formation (E) produit par une couche d'améloblastes (A). Remarquez la disposition des prismes de l'émail qui rejoint l'ivoire (I).
ⓑ Disposition caractéristique des prismes de l'émail au microscope électronique à balayage.

L'émail est produit par les améloblastes au cours du développement de la dent .

Les améloblastes dégénèrent lors de l'éruption de la dent, après quoi l'émail ne peut plus être remplacé.

Au cours du développement de la dent (Fig. 11.17), l'améloblaste fonctionnel est une longue et mince cellule dont la base s'attache au stratum intermedium (Fig. 11.13).

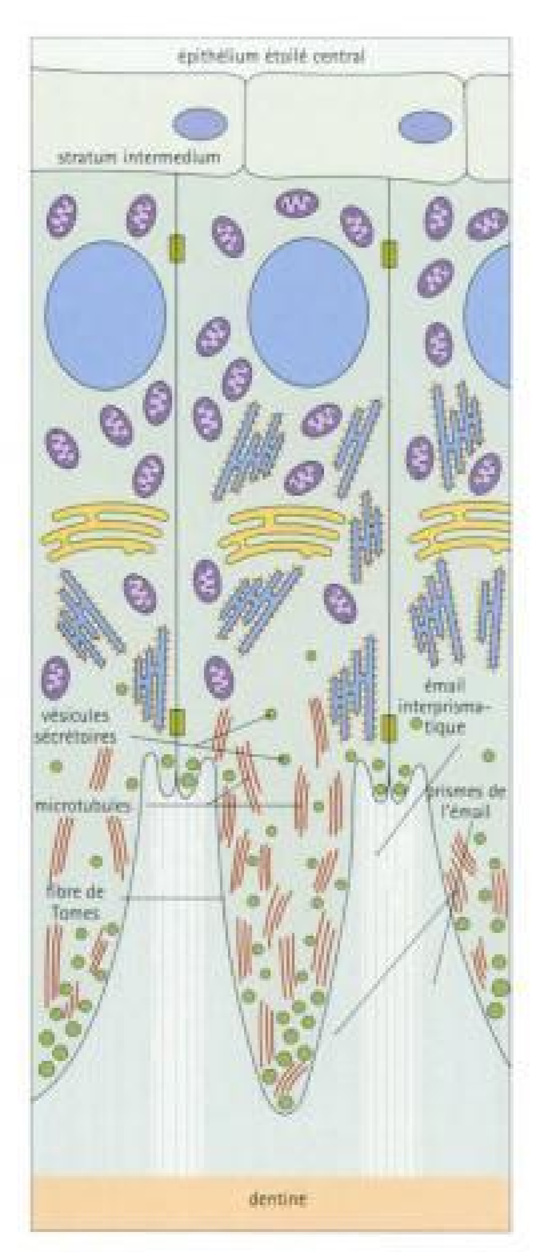


Fig. 11.13 Améloblastes et formation de l'émail.
L'améloblaste fonctionnel est une longue et étroite cellule dont la base s'attache au stratum intermedium. A son pôle supérieur, la fibre de Tomes renferme de nombreuses vésicules sécrétoires contenant des protéines de la matrice organique, et des microtubules. La plus grande partie de l'émail produit provient des fibres de Tomes mais les petits diverticules qui les entourent en produisent également un peu.

Le noyau est situé à la base et le cytoplasme basal renferme de nombreuses mitochondries. Le cytoplasme supranucléaire comporte un important appareil de Golgi et beaucoup de réticulum endoplasmique rugueux, en plus de microtubules disposés surtout longitudinalement et de vacuoles sécrétoires qui deviennent plus grosses et plus nombreuses près du pôle supérieur.

Au pôle supérieur, la cellule se prolonge par une large expansion appelée fibre de Tomes, entourée d'une collerette de petits diverticules. La fibre de Tomes renferme de nombreux microtubules et un grand nombre de vacuoles sécrétoires.

Le réticulum endoplasmique rugueux synthétise diverses protéines et glycoprotéines (dont l'amélogénine et l'améline) qui constituent la matrice de l'émail (pré-émail) et sont emmagasinées par l'appareil de Golgi dans les vacuoles sécrétoires. Celles-ci se déplacent ensuite dans les fibres de Tomes et les diverticules pour libérer leur contenu en surface.

La minéralisation des protéines matricielles par l'hydroxyapatite est presqu'instantanée, produisant de petits cristaux d'émail puis, progressivement, des prismes d'émail.

Les prismes compacts proviennent probablement de la surface des fibres de Tomes, tandis que la petite quantité d'émail moins compact situé entre les prismes vient sans doute des petits diverticules.

L'émail ne recouvre l'ivoire qu'au niveau de la couronne (Fig. 11.14) ; dans la racine, l'ivoire est recouvert de cément (voir Fig. 11.8 et 11.15).



Fig. 11.14 Émail.
Coupe sans coloration d'une dent humaine définitive montrant le dessin caractéristique de l'émail (E) et de la dentine (D) . Les prismes de l'émail compacts, parallèles, cheminent en lignes serrées de l'interface dentine/émail jusqu'à la surface. Les lignes grossières parfois incurvées, bien visibles, sont des artéfacts liés au procédé de section utilisé.

CÉMENT ET LIGAMENT ALVÉOLO-DENTAIRE

Le cément est un tissu semblable à l'os; il est calcifié et renferme du collagène.

Une couche de cément couvre la racine : mince, compacte et acellulaire (cément acellulaire) dans la région supérieure, elle devient épaisse et renferme des lacunes et des cémentocytes (cément cellulaire) plus bas (Fig. 11.15).

Les cémentocytes sont semblables aux ostéocytes (voir Chapitre 13) et demeurent viables tout au long de la vie, nourris par l'intermédiaire de canalicules qui relient les lacunes entre elles. Ils peuvent être activés pour produire du cément si nécessaire.

En plus des cémentocytes, éparpillés dans le cément cellulaire, il existe une couche de cellules appelées cémentoblastes semblables aux ostéoblastes (voir Fig. 13.15).

Les cémentoblastes reposent sur la surface du ligament alvéolo-dentaire et déposent probablement la plupart du cément nouvellement synthétisé par couches successives.

Le ligament alvéolo-dentaire est un ligament suspenseur qui attache la dent aux parois osseuses de l'alvéole du maxillaire.

Il est constitué de collagène dense et de fibrocytes ; les fibres s'étendent du cément de la dent à l'os de l'alvéole (Fig. 11.16). Etant donné que les fibres sont noyées dans une matrice protéique, le ligament agit aussi comme amortisseur et permet un mouvement limité de la dent à l'intérieur de l'alvéole osseux rigide.

A la jonction cément/alvéole, certaines fibres de collagène sont insérées dans le cément et l'os. L'os alvéolaire de la face interne de l'alvéole est constitué d'os jeune plutôt que d'os lamellaire compact. Au-dessus de la limite supérieure de l'os alvéolaire, les fibres du ligament alvéolo-dentaire deviennent les fibres du périodonte gingival et se fondent dans la sous-muqueuse gingivale.

ODONTOGENÈSE

La dent se développe à partir de l'ectoderme et du mésoderme.

La dent se développe à la fois à partir de l'ectoderme et du mésenchyme dérivé du mésoderme, les éléments ectodermiques produisant l'émail à partir de l'organe de l'émail et le mésenchyme produisant le reste de la dent.

L'organe de l'émail naît d'une invagination cellulaire de l'épithélium buccal, d'abord sous la forme d'un germe dentaire épithélial en forme de calotte, relié à l'épithélium buccal sus-jacent par la lame dentaire. En dessous du germe, une papille mésenchymateuse est à l'origine du reste de la dent.

Les étapes de la formation de la dent sont détaillées dans la figure 11.17.

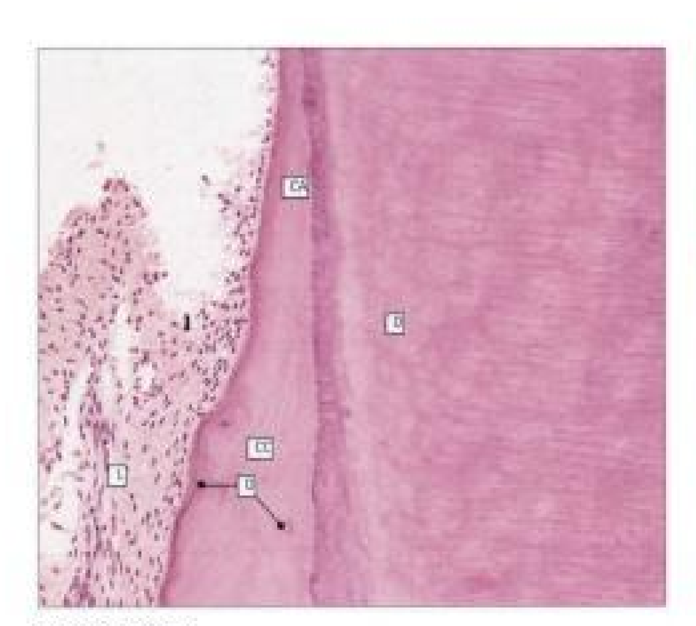


Fig. 11.15 Cément.
Dentine (D), cément et ligament alvéolo-dentaire (L) de la racine d'une dent, à la jonction du cément acellulaire étroit (CA) et du cément cellulaire (CC) plus large dans lequel on peut voir des noyaux ressemblant à ceux des ostéocytes (O).

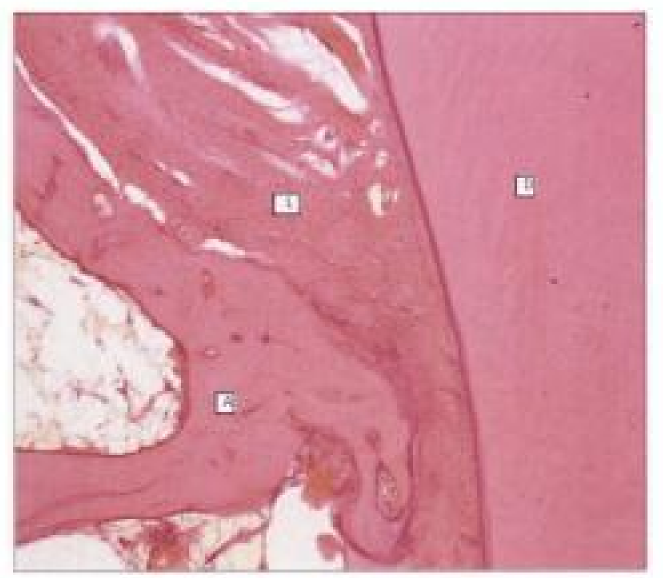
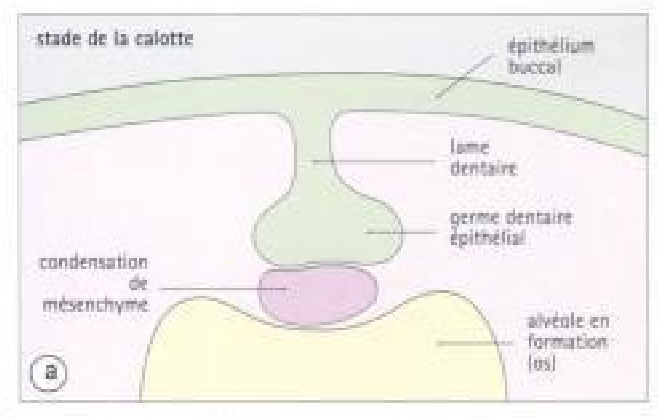
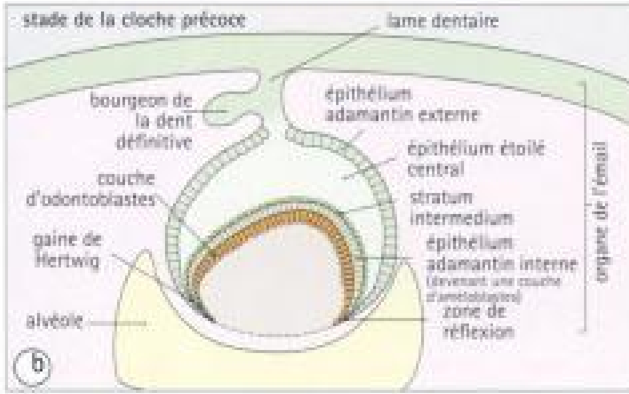


Fig. 11.16 Ligament alvéolo-dentaire.
Coloration à l'H.E. Coupe montrant la relation entre la dent (D), l'alvéole osseux (A), et le ligament alvéolo-dentaire (L) fibreux au niveau du collet de la dent.





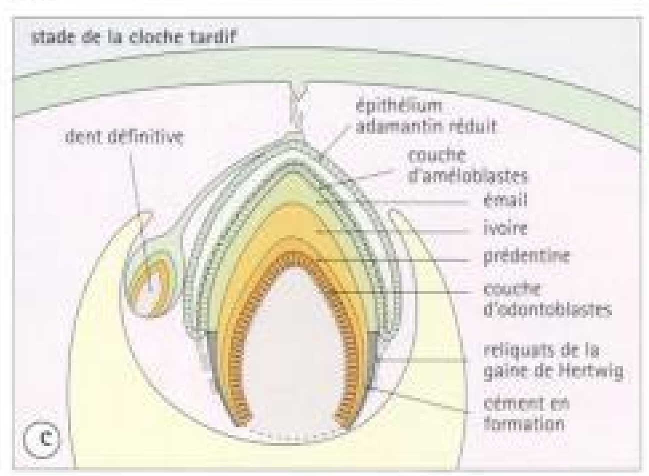




Fig. 11.17 Formation de la dent.

(a) Schéma montrant le stade précoce de la formation de la dent à partir d'éléments ectodermiques (épithéliaux) et mésenchymateux.

(b) Les cellules du germe dentaire épithélial se transforment en organe de l'émail en prenant la forme d'une structure en cloche possédant un noyau peu dense de cellules étoilées (réticulum étoilé) et une couche périphérique d'épithélium cubique ou cylindrique. La couche externe de la face convexe est l'épithélium adamantin externe et la couche de la face concave est l'épithélium adamantin interne.

L'épithélium adamantin interne se différencie en une couche externe de gros améloblastes en colonne (voir Fig. 11.13) et une couche interne de 2 ou 3 cellules d'épaisseur, le stratum intermedium.

La jonction entre l'épithélium adamantin interne et externe est appelée zone de réflexion. Une expansion vers le bas des cellules de l'épithélium adamantin externe constitue la gaine de Hertwig qui détermine la taille finale de la racine et sera plus tard remplacée par le cément.

Dans la concavité de l'organe de l'émail, le mésenchyme continue à se condenser pour former la papille dentaire et une rangée d'odontoblastes se forme à la jonction avec l'organe de l'émail, en contact avec la couche d'améloblastes.

Dans le cas des dents de lait, telle l'incisive illustrée ici, la dent définitive naît d'une excroissance latérale de la lame dentaire.

(c) Les odontoblastes commencent à produire de la prédentine et cela stimule l'amélogénèse par les améloblastes. La calcification de la prédentine et de l'émail débute presqu'aussitôt, et l'ivoire et l'émail continuent à être déposés jusqu'à ce que la forme de la dent soit achevée. La papille dentaire devient entourée d'ivoire pour former la pulpe.

Les composants autres que les améloblastes de l'organe de l'émail diminuent et finalement s'atrophient. Lorsque la formation de l'ivoire est achevée, les améloblastes dégénèrent et forment une fine couche de cellules irrégulières qui disparaissent finalement lors de l'éruption de la dent.

Les cellules de la gaine de Hertwig commencent à dégénérer lorsque le cément est déposé par les cémentoblastes à la surface de l'ivoire de la racine. Le développement partiel de la dent définitive continue de la même façon à côté de la dent de lait.

(d) Microphotographie d'une coupe de dent en développement au stade de la cloche, montrant l'organe de l'émail (E) contenant la couche d'améloblastes (A), la papille dentaire (PD) et la lame dentaire en dégénérescence (LD).



CARIES DENTAIRES ET PARODONTOLYSE

Les affections dentaires les plus fréquentes sont :

- une éruption anormale entraînant un défaut d'alignement ;
- des caries dentaires ;
- une parodontolyse.

Les caries dentaires se déclarent lorsque la plaque bactérienne produit des acides qui attaquent l'hydroxyapatite de calcium de l'émail. Cette décalcification focale peut progresser jusqu'à ce que l'érosion atteigne l'ivoire d'où acides et bactéries peuvent se propager plus rapidement en suivant les tubules de la dentine jusqu'à la pulpe, provoquant la douleur dentaire.

La pullulation bactérienne risque de causer un abcès de la pulpe.

La destruction de la chambre pulpaire et des vaisseaux qui l'irriguent entraîne la mort des odontoblastes, et finalement de la dent.

La parodontolyse est provoquée par l'accumulation d'aliments calcifiés et de débris bactériens dans le sillon péridentaire, ce qui éloigne progressivement la genvice de la dent, élargissant et lésant le sillon. De profondes poches périodontiques se forment et emprisonnent particules et bactéries. La prolifération bactérienne entraîne ensuite une inflammation de la gencive (**gingivite**) et du ligament alvéolo-dentaire (**parodontite**).

La parodontite persistante entraîne la destruction du ligament et la dent devient branlante dans son alvéole.



LES DENTS

- chaque dent comporte une couronne, un collet et une racine ;
- la pulpe dentaire contient des vaisseaux sanguins et des nerfs ;
- l'ivoire est composé d'une matrice minérale extracellulaire produite par les odontoblastes ;
- l'émail est fabriqué par les améloblastes ;
- le ligament alvéolo-dentaire arrime la dent à l'intérieur de l'alvéole osseux.

GENCIVES

La gencive est la portion de la muqueuse buccale qui recouvre les crêtes alvéolaires entourant les dents.

Elle fait suite à la muqueuse alvéolaire qui recouvre le reste de l'os. Un petit sillon entoure le collet de la dent. Au niveau de ce sillon, l'épithélium est mince, stratifié, pavimenteux, alors que celui de la surface externe de la gencive est épais et kératinisé avec des crêtes épithéliales très marquées.

La sous-muqueuse de la région du sillon gingival est régulièrement le siège d'infiltrats inflammatoires chroniques et renferme aussi des fibres périodontiques qui sont un prolongement de l'extrémité supérieure du ligament alvéolo-dentaire.

GLANDES SALIVAIRES

Il existe trois catégories de glandes salivaires principales et de nombreuses glandes accessoires.

La bouche reçoit les sécrétions des glandes salivaires situées à l'intérieur et à l'extérieur de la cavité buccale. Ces glandes contiennent des cellules muco-sécrétantes, des cellules séreuses ou un mélange des deux. Les glandes séreuses secrètent un fluide aqueux contenant des enzymes (amylase, lysozyme, etc.), des IgA et de la lactoferrine, un composé qui fixe le fer.

Les glandes salivaires les plus grosses sont situées à l'extérieur de la cavité buccale et leurs sécrétions sont excrétées par de longs canaux ; les glandes plus petites, situées surtout dans le chorion de la cavité buccale, sont moins bien délimitées et déversent leurs sécrétions dans la bouche par de petits canaux.

Les principales glandes salivaires sont les sous-maxillaires, les parotides et les sublinguales.

Les glandes sous-maxillaires sécrètent un produit à la fois séreux et muqueux.

Les glandes sous-maxillaires, de forme ovoïde, sont situées de part et d'autre du cou, juste sous la mandibule. Leurs canaux s'ouvrent dans le plancher buccal de chaque côté du frein de la langue.

Les glandes sous-maxillaires sont de type mixte, contenant à la fois des éléments muqueux et séreux, avec prédominance des cellules séreuses.

Les acini sécrétoires sont principalement constitués de cellules épithéliales, responsables de la sécrétion séreuse, arrondies et remplies de grains de zymogène se colorant en pourpre.

Les cellules à mucus se colorent faiblement et contiennent un abondant cytoplasme clair, formant souvent des tubules aveugles, l'extrémité aveugle renfermant un croissant de cellules séreuses riches en zymogène (Fig. 11.18).

Les acini se déversent dans des canaux intercalaires, tapissés d'un épithélium cubique ou cylindrique bas, qui s'abouchent dans les canaux intralobulaires. Ceux-ci se caractérisent par un grand épithélium cylindrique stratifié qui se colore en rose pâle et dont le cytoplasme basal prend une disposition striée caractéristique (voir Fig. 3.23). Les canaux intralobulaires sont donc aussi appelés canaux striés.

L'épithélium du canal intralobulaire est biochimiquement actif et fait varier la concentration et la composition des fluides sécrétés par les acini.

Les canaux striés intralobulaires fusionnent en de plus gros canaux, les canaux interlobulaires, tapissés d'un épithélium non strié, souvent pseudo-stratifié. Ces derniers se rejoignent pour former les canaux principaux dont certains (en particulier le canal sous-maxillaire principal) peuvent avoir un épithélium cilié.

Il existe un réseau de cellules myoépithéliales entre l'épithélium et la membrane basale des acini et la plus grande partie du système de canaux ; leur contraction pousse les sécrétions vers les grands canaux.

Les glandes parotides sécrètent un produit séreux.

Les glandes parotides droite et gauche sont situées en dessous et en avant du pavillon de l'oreille. Elles sont aplaties et bien encapsulées, traversées par le nerf facial qui les divise en un lobe superficiel et un lobe profond. Leurs longs canaux s'ouvrent dans la cavité buccale au niveau de la seconde molaire supérieure.

Les parotides sont entièrement constituées d'éléments séreux riches en grains de zymogène avec une quantité variable de tissu adipeux dans les interstices qui séparent les lobules parotidiens (Fig. 11.19).

Les glandes sublinguales principales sécrètent surtout du mucus.

Elles sont situées sur le plancher buccal, de part et d'autre du frein de la langue et leurs courts canaux débouchent à proximité des canaux sous-maxillaires ou avec eux. Elles sont formées surtout de cellules muqueuses.

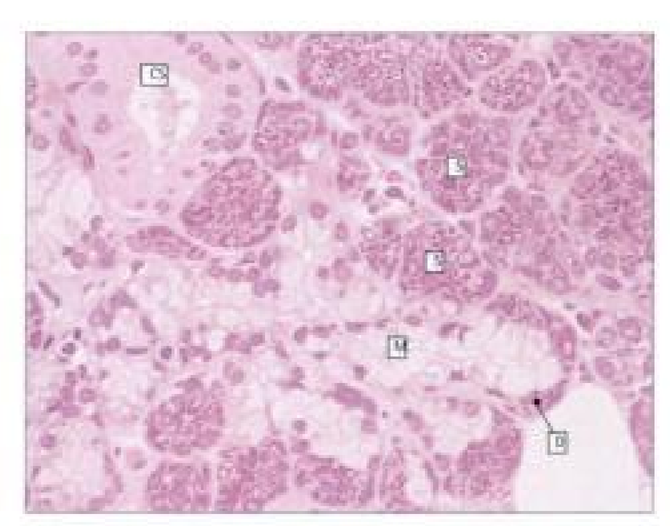


Fig. 11.18 Glande sous-maxillaire.
La glande sous-maxillaire possède des éléments muqueux et séreux. Les éléments séreux (S) contiennent de gros grains de zymogène alors que les cellules muqueuses (M) sont souvent disposées en structures de type canalaire dont les extrémités sont bouchées par les demi-lunes séreuses (D). Un canal strié (CS) montre les aspects caractéristiques d'un épithélium échangeur d'ions.

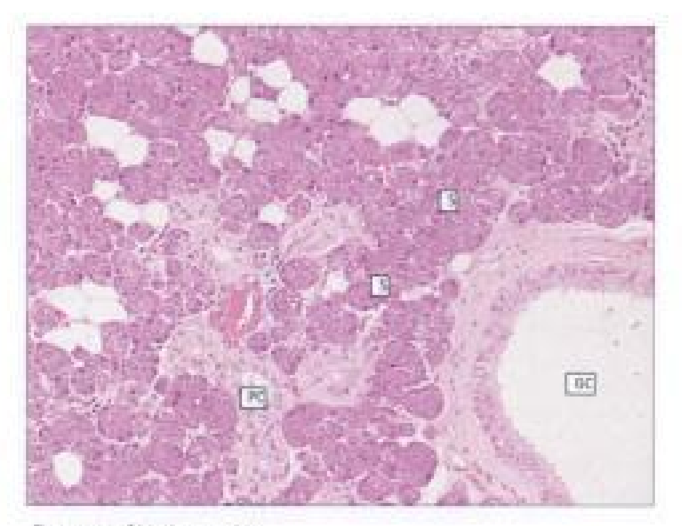


Fig. 11.19 Glande parotide.
La glande parotide est entièrement constituée de cellules séreuses (S) et d'une quantité variable de tissu adipeux intercalaire. Remarquez la grappe de petits canaux (PC) et une portion d'un gros canal (GC).

Il existe de nombreux petits amas de tissu glandulaire salivaire.

La cavité buccale contient de nombreuses glandes salivaires accessoires réparties de façon diffuse dans la sous-muqueuse.

Les plus importantes sont :

- les glandes linguales, dans le chorion et les couches musculaires de la face dorsale de la langue (voir Fig. 11.7b) ;
- les glandes sublinguales accessoires, à proximité des sublinguales principales (les autres glandes de la langue se trouvent à la face inférieure du bout de la langue et sur ses bords latéraux) ;
- les glandes labiales, à la face interne des lèvres ;
- les glandes palatines, dans la sous-muqueuse du palais ;
- les glandes amygdaliennes, dans la muqueuse associée aux amygdales palatines et pharyngées ;
- les glandes buccales, dans la sous-muqueuse des joues.

Les glandes palatines et linguales latérales sont entièrement muqueuses. Les autres sont à prédominance muqueuse mais contiennent également quelques cellules séreuses.

VOIES DE PASSAGE

Le pharynx, l'œsophage et le canal anal sont des tubes relativement simples dans lesquels les aliments sont transportés par le péristaltisme, sans subir de modifications métaboliques importantes. Ce sont des tubes musculaires tapissés d'un épithélium pavimenteux stratifié, avec quelques glandes muqueuses qui sécrètent un mucus lubrifiant.

PHARYNX

Le pharynx comprend le rhino-pharynx et l'oro-phraynx.

Le pharynx fait suite à la cavité buccale qu'il relie à l'œsophage pour le transfert des aliments fragmentés. Il est aussi relié aux compartiments aériens du nez et à l'extrémité supérieure de la trachée. L'ouverture de la bouche dans le pharynx est l'**oro-pharynx** et l'ouverture nasale est le **rhino-pharynx**. Les trompes d'Eustache venant de l'oreille moyenne (voir Chapitre 19) s'ouvrent de chaque côté du pharynx.

L'oro-pharynx et le pharynx proprement dit sont tapissés d'un épithélium pavimenteux stratifié généralement non kératinisant. Le rhino-pharynx est recouvert en partie par un épithélium pavimenteux stratifié qui se transforme en épithélium cylindrique cilié à l'approche des cavités nasales.

La sous-muqueuse du pharynx est riche en tissu lymphoïde.

Ce tissu est particulièrement abondant dans le rhino-pharynx où il forme l'amygdale pharyngée. A la jonction de la bouche et du pharynx, au niveau de l'oro-pharynx, on retrouve de grosses masses amygdaliennes logées de chaque côté dans une dépression entre les piliers antérieur et postérieur du voile du palais. Ce sont les amygdales palatines, qui sont étudiées à la page 134.

ŒSOPHAGE

INTRODUCTION

L'œsophage s'étend du pharynx à l'estomac et véhicule les aliments fragmentés mais non digérés vers l'estomac où débute la digestion.

L'œsophage mesure environ 25 cm de long. Il naît du pharynx au niveau du cartilage cricoïde et descend dans le médiastin postérieur sur la ligne médiane, jusqu'au niveau du diaphragme, traversant le pilier gauche avant de s'aboucher à l'estomac.

L'œsophage est bordé d'un épithélium pavimenteux qui recouvre un chorion et une musculaire muqueuse.

La muqueuse oesophagienne comprend un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisant, un chorion et une musculaire muqueuse (Fig. 11.20).



Fig. 11.20 Muqueuse et sous-muqueuse oesophagiennes. L'œsophage est tapissé par un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisant (E) sous lequel on retrouve un chorion épais (CH) et une musculaire muqueuse (MM). La sous-muqueuse renferme de nombreux vaisseaux et nerfs et des glandes muqueuses oesophagiennes (GMO) entourées, de façon caractéristique, d'un infiltrat lymphocytaire.

La région basale de l'épithélium peut comporter plusieurs couches de cellules cubiques ou rectangulaires avec des noyaux foncés et un cytoplasme violet, dépourvu de glycogène. Eparpillés dans cette couche, on retrouve quelques mélanocytes et quelques cellules neuro-endocrines.

Au-dessus de la zone basale, les cellules épithéliales sont plus grosses et parfois riches en glycogène. Elles s'aplatissent progressivement en approchant la lumière (Fig. 11.21).

L'épaisseur moyenne de l'épithélium est de 500 à 800 µm, bien que cela soit difficile à mesurer étant donné que le bord inférieur est irrégulier et que des papilles de chorion s'étendent vers la lumière de l'œsophage, donnant une apparence semblable à celle des crêtes épidermiques de la peau (voir Chapitre 18).

Le chorion de l'œsophage est constitué de fibres de collagène peu serrées et de fibroblastes enfouis dans une matrice acellulaire de glycosaminoglycanes, qui comporte des lymphocytes, des éosinophiles, des mastocytes et des plasmocytes.

La musculaire muqueuse est d'épaisseur variable mais plus épaisse à l'extrémité inférieure de l'œsophage, à l'approche de la jonction oeso-gastrique. Dans la partie supérieure, les fibres semblent être disposées un peu au hasard, mais dans le tiers inférieur on retrouve des couches continues de fibres musculaires lisses longitudinales et circulaires.

La sous-muqueuse oesophagienne contient des glandes muqueuses, du tissu lymphoïde, des nerfs et des vaisseaux sanguins.

La sous-muqueuse de l'œsophage est épaisse et renferme des glandes muqueuses (Fig. 11.20) qui sécrètent des mucines acides.

Chaque glande possède 2 à 5 lobes qui se vident dans un court canal tapissé d'un épithélium cylindrique stratifié, ce canal traversant la musculaire muqueuse, le chorion et la couche épithéliale pour s'ouvrir dans la lumière. Les lymphocytes, plasmocytes et éosinophiles sont particulièrement abondants autour des glandes et de leurs canaux (voir Fig. 11.20). Des agrégats de cellules lymphoïdes disposés en petits follicules sont fréquents dans la sous-muqueuse aux abords de la jonction des épithéliums pavimenteux et cylindrique.

La sous-muqueuse oesophagienne est aussi très riche en vaisseaux sanguins et lymphatiques, et en nerfs et cellules ganglionnaires.

La couche musculaire de l'œsophage est constituée de muscle strié et de muscle lisse.

La musculeuse de l'œsophage varie selon le niveau, bien qu'elle soit généralement organisée en couches circulaire et longitudinale discrètes.

Au tiers supérieur, les couches sont presqu'entièrement composées de muscle strié. Une transition graduelle vers le muscle lisse se produit au tiers moyen où s'associent les deux sortes de fibres. Au tiers inférieur, on ne trouve que des fibres lisses en continuité avec les couches musculaires lisses de l'estomac.



Fig. 11.21 Epithélium oeosophagien.
A fort grossissement, l'épithélium oesophagien montre quelques cellules faiblement colorées, bourrées de glycogène. Son bord inférieur est irrégulier.

La jonction oeso-gastrique est une région très importante en pathologie.

Contrairement au reste de l'œsophage qui est tapissé d'épithélium pavimenteux stratifié, la petite portion (1 à 1,5 cm) de l'œsophage située sous le diaphragme est recouverte d'un épithélium cylindrique semblable à celui du cardia de l'estomac. C'est la jonction oeso-gastrique (Fig. 11.22) . Les affections de cette zone résultent de l'exposition de l'épithélium pavimenteux du bas œsophage à l'acide et aux enzymes digestives produits par l'estomac.



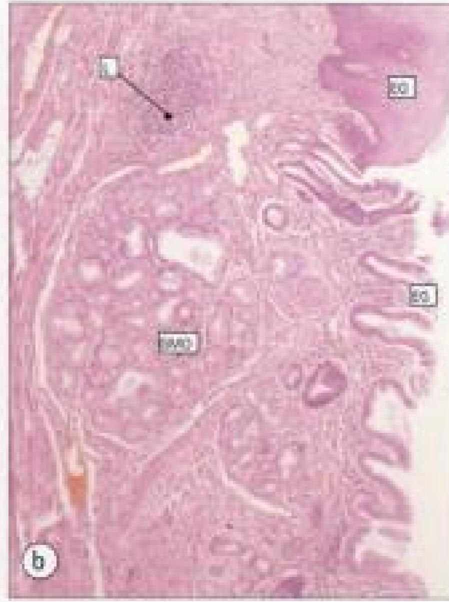


Fig. 11.22 Jonction œso-gastrique.
(a) Aspect macroscopique. La plus grande partie de l'œsophage est tapissée par un épithélium pavimenteux stratifié blanc, alors que l'épithélium gastrique apparaît brun.
(b) Coupe colorée à l'H.E. de la jonction pavimento-cylindrique montrant la transition brutale entre l'épithélium oesophagien pavimenteux (EO) et l'épithélium gastrique cylindrique (EG). Au niveau de cette jonction, les agrégats lymphoïdes (L) et les glandes muqueuses oesophagiennes (GMO) sont particulièrement développés.

ULCÉRATIONS DE L'ŒSOPHAGE ET ŒSOPHAGE DE BARRETT

L'épithélium pavimenteux de l'œsophage est protégé contre l'acidité gastrique par :

- la disposition anatomique de la jonction œso-gastrique ;
- le petit sphincter musculaire œso-gastrique qui, dans la plupart des cas, empêche le reflux du contenu gastrique vers le bas œsophage.

Cependant le système n'est pas à toute épreuve et des ulcérations de l'œsophage peuvent se produire par suite d'un reflux d'acide gastrique et d'enzymes digestives. Sous l'effet irritant constant du reflux des sécrétions acides gastriques, l'épithélium du bas œsophage se différencie en épithélium glandulaire de type gastrique (œsophage de Barrett).

Les îlots d'épithélium cylindrique de l'œsophage de Barrett sont particulièrement sensibles à l'ulcération et à l'inflammation (Fig. 11.23). On pense aussi qu'ils constituent le point d'apparition d'un certain type de cancer œsophagien.



Fig. 11.23
Photographie de la moitié inférieure de l'œsophage (O) et de la partie supérieure de l'estomac (E). Comparez avec la figure 11.22a.
A la jonction œso-gastrique (JOG) on observe quatre ulcères (U) situés dans la muqueuse cylindrique enflammée qui remonte jusqu'à la flèche. Au-dessus de la flèche, on voit un épithélium pavimenteux normal, mais coloré à la suite de vomissements répétés.
La guérison de tels ulcères peut entraîner des cicatrices de la partie basse de l'œsophage et ainsi en rétrécir la lumière (sténose de l'œsophage), gênant la progression du bol alimentaire.



L'ŒSOPHAGE

- est bordé par un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisant ;
- la sous-muqueuse contient des glandes muqueuses, des formations lymphoïdes et des vaisseaux sanguins proéminents, notamment au niveau de son extrémité inférieure.
- la couche musculaire est de nature striée dans le tiers supérieur, lisse dans le tiers inférieur, et mixte entre les deux ;
- le bas œsophage est un lieu fréquent de pathologies, en particulier d'ulcères, de sténoses et de cancers.

CANAL ANAL

Le canal anal est un conduit musculaire qui transporte les fèces pour leur élimination.

Le canal anal est la voie de passage, du rectum vers l'extérieur, des résidus de la nourriture, après qu'elle a été digérée et que la plus grande partie de l'eau en a été retirée (fèces). C'est la défécation.

Du point de vue anatomique, le canal anal est un tube de 3 à 4 cm de longueur (Fig. 11.24) dont le diamètre est contrôlé par deux systèmes de sphincters :

- le sphincter anal interne est fait de muscle lisse et forme un épaississement localisé du muscle circulaire du rectum inférieur. Son contrôle est automatique et dépend de la distension de l'ampoule rectale ;
- le sphincter anal externe est constitué de muscle strié en continuité avec le fascia et les muscles du plancher pelvien. Il est sous contrôle volontaire.

Le canal anal est en grande partie recouvert d'un épithélium pavimenteux stratifié.

A son extrémité supérieure, le canal anal est tapissé d'un épithélium cylindrique, semblable à celui du rectum, qui se transforme en type pavimenteux stratifié non kératinisant au niveau de la ligne ano-pectinée correspondant à la localisation de la membrane anale du foetus (jonction de l'endoderme intestinal et de l'invagination ectodermique du proctodéum).

La ligne ano-pectinée est une petite extrusion muqueuse en forme de croissant présentant de petits plis verticaux , les colonnes anales de Morgagni.

De petites glandes tubulaires ramifiées, les glandes anales, s'ouvrent dans le canal anal juste au-dessus de la ligne ano-pectinée, tandis qu'une autre série de glandes, les glandes apocrines saillantes de la peau péri-anale (voir Chap. 18) sont situées à l'extrémité inférieure du canal anal (glandes péri-anales).

Deux importants plexus assurent le retour veineux du canal anal.

- Le plexus hémorroïdaire interne est situé dans la sous-muqueuse de l'extrémité supérieure du canal anal, au-dessus de la ligne ano-pectinée.
- Le plexus hémorroïdaire externe est situé dans la sous-muqueuse de l'extrémité inférieure du canal anal, au niveau de la jonction entre le canal anal et la peau périanale.

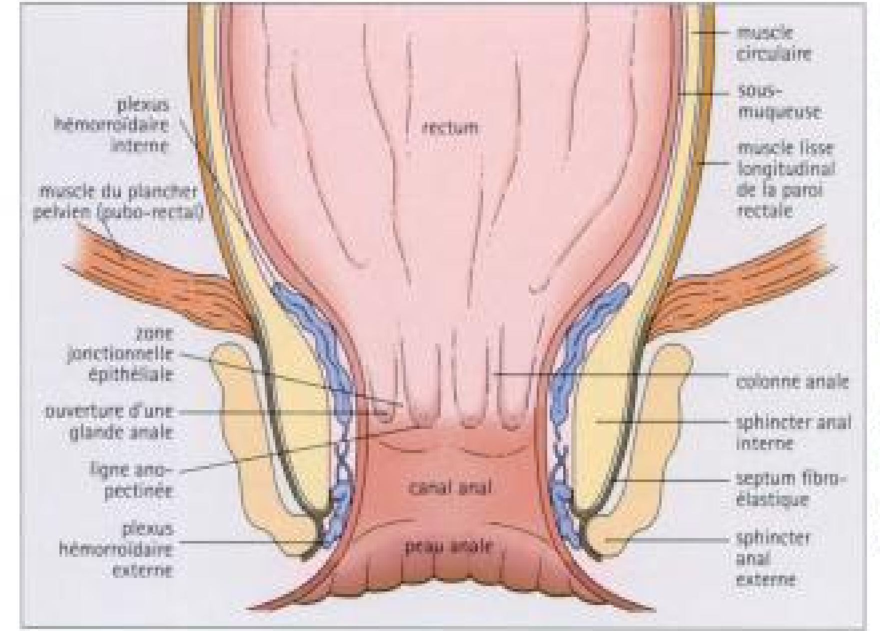


Fig. 11.24 Canal anal.
Schéma du canal anal montrant les recouvrements épithéliaux du rectum (cylindrique), du canal anal (pavimenteux stratifié non kératinisant) et de la peau anale (épiderme kératinisé riche en follicules pileux et en glandes apocrines et exocrines). Il existe une zone de jonction épithéliale variable au niveau de la ligne ano-pectinée.

Le sphincter interne est la continuation de la couche des muscles circulaires lisses du rectum et le sphincter externe est constitué de muscle strié sous contrôle volontaire.

Le muscle rectal longitudinal perd ses fibres au niveau du muscle pubo-rectal du plancher pelvien et se continue en une cloison fibro-élastique entre les sphincters interne et externe.

Remarquez la situation des plexus hémorroïdaires : les hémorroïdes résultent de l'hypertrophie du plexus hémorroïdaire interne.

TRACTUS GASTRO-INTESTINAL

Le tractus gastro-intestinal est responsable de :

- la digestion principale des aliments (la digestion débute en fait dans la bouche sous l'effet des enzymes salivaires) ;
- l'absorption des produits de la digestion ;
- l'absorption des liquides ingérés et la réabsorption des fluides sécrétés.

Le tractus gastro-intestinal comprend l'estomac, l'intestin grêle (duodénum, jéjunum et iléon) et le gros intestin (caecum, appendice, côlon et rectum). Sa structure fondamentale est illustrée à la figure 11.25.

La muqueuse, constituée de l'épithélium de revêtement, du chorion et de la musculaire muqueuse, est la structure la plus variable du tractus gastro-intestinal et comporte généralement un mélange de différents types de cellules épithéliales, tant absorbantes que sécrétrices.

L'épithélium repose sur une couche variable, le chorion, composée de cellules de soutien et de leurs produits dont le collagène. A l'intérieur du chorion, on trouve de petits vaisseaux sanguins et lymphatiques, des fibres nerveuses et des cellules appartenant au système immunitaire (voir Chapitre 8), macrophages et lymphocytes en particulier.

La base du chorion repose sur une couche musculaire généralement mince, la musculaire muqueuse.

La superficie de l'appareil digestif est augmentée par la formation de replis et par la structure des glandes.

L'efficacité des processus d'absorption et de sécrétion est accrue par l'augmentation de la surface de contact entre les cellules épithéliales et la lumière. Cela est rendu possible par :

- les replis de l'épithélium dans la lumière (villosités) ;
- les inversions de l'épithélium pour former des structures tubulaires dont la lumière communique avec celle de l'intestin ;
- la formation de glandes complexes à l'intérieur ou à l'extérieur de la paroi.

Nous étudierons ces modifications structurales avec les régions spécifiques du tractus gastro-intestinal.

La sous-muqueuse contient des vaisseaux, des nerfs et des plexus nerveux spécifiques.

La sous-muqueuse est située entre la muqueuse et la couche musculaire principale de la paroi du tractus gastro-intestinal . Elle est faite de fibroblastes, de collagène et d'une matrice

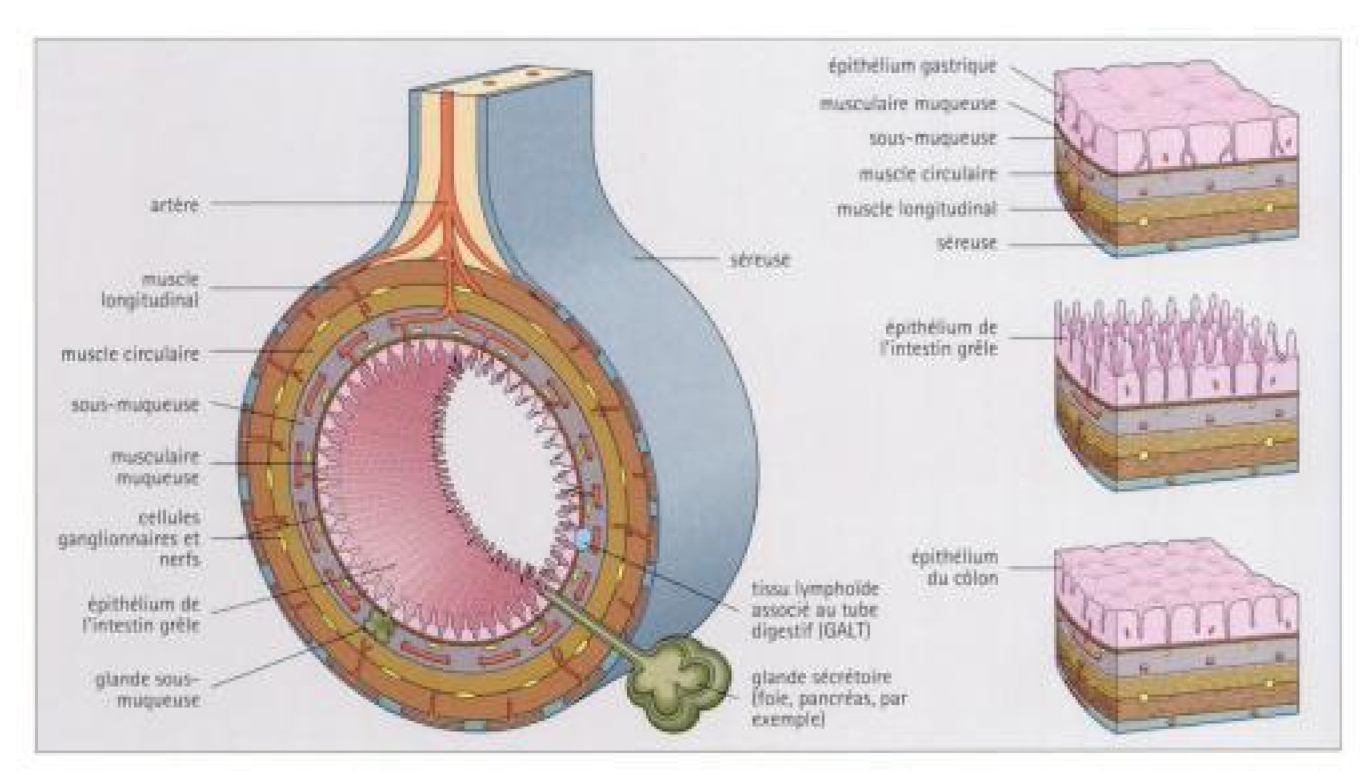


Fig 11.25 Structure générale du tractus gastro-intestinal.
Le tractus gastro-intestinal est un tube musculaire tapissé à l'intérieur par un épithélium spécialisé qui, sur presque toute sa longueur, a des fonctions de sécrétion et d'absorption. Trois exemples de structure épithéliale (estomac, intestin grêle et côlon) sont illustrés sur ce schéma.

En dehors, le tractus est tapissé d'une couche de mésothélium lorsqu'il traverse la cavité péritonéale.

Divers organes sécrétoires qui, du point de vue embryologique, se présentent comme des excroissances du tube digestif, sont situés partiellement ou entièrement à l'extérieur. Ces organes (foie et pancréas, par exemple) produisent des sécrétions indispensables au fonctionnement du système digestif où elles parviennent par un ou plusieurs canaux.

acellulaire, et contient des vaisseaux sanguins, des lymphatiques et des nerfs qui rejoignent leurs équivalents plus petits du chorion.

De plus, la sous-muqueuse contient des amas de cellules ganglionnaires reliées au système nerveux autonome du tractus et, dans certaines régions, des agrégats lymphoïdes et des follicules qui appartiennent aux formations lymphoïdes associées au tube digestif (Gut-Associated Lymphoid Tissue, GALT, voir page 134).

Le muscle lisse de la paroi digestive s'organise en couches distinctes orientées dans des directions différentes.

Le rôle de la musculeuse du tube digestif est de faire progresser le contenu de la lumière digestive de la bouche à l'anus. Elle s'étend donc au-delà du tractus gastro-intestinal dans les voies de passage telles l'oro-pharynx, l'œsophage et le canal anal. La progression du bol alimentaire résulte du péristaltisme, mouvement musculaire synchronisé dans lequel une vague de contraction se déplace d'amont en aval, en refoulant le contenu de la lumière intestinale vers le segment relâché sous-jacent.

Il y a deux couches de muscle lisse dans la plus grande partie du tractus gastro-intestinal et une troisième dans l'estomac (voir plus bas). Traditionnellement désignées comme couches externe longitudinale et interne circulaire, elles sont en fait disposées en spirale, la couche interne circulaire formant une spirale complète et la couche externe longitudinale formant une hélice plus étirée (disposition semblable à celle du muscle lisse de l'uretère, voir Fig.15.40).

Entre les deux principales couches musculaires lisses, on retrouve de petits vaisseaux sanguins et lymphatiques, des nerfs et des cellules ganglionnaires du système nerveux végétatif.

La disposition élémentaire en deux couches musculaires peut se modifier dans les voies de passage simples (œsophage et canal anal) par l'interposition de muscle strié.

Des épaississements musculaires spécialisés de la paroi gastro-intestinale servent de valves et sont appelés sphincters.

Dans certaines régions, la structure de base de la couche musculaire est modifiée par une augmentation localisée de la taille de la couche circulaire (sphincter) dont la contraction ferme la lumière, empêchant la progression du contenu.

Le pylore est le sphincter le plus important. Il est situé à la jonction gastro-duodénale. Sa contraction retarde la vidange de l'estomac ce qui prolonge la durée de dégradation des aliments. Le sphincter oeso-gastrique sépare l'œsophage de l'estomac ; normalement, il empêche le reflux du contenu gastrique dans l'œsophage.

La valvule iléo-caecale est située entre l'extrémité de l'iléon et le caecum ; elle retarde la vidange du contenu de l'iléon dans le caecum.

Le sphincter anal interne est situé à l'extrémité supérieure du canal anal et retient les matières fécales dans le rectum jusqu'à la défécation volontaire.

La couche externe du tractus gastro-intestinal est appelée l'adventice ; elle est par endroits recouverte par le péritoine.

La couche extérieure du tractus gastro-intestinal, l'adventice, entoure la couche musculaire. Elle est constituée de tissu conjonctif lâche parsemé de fibroblastes et de collagène, et d'une quantité variable d'adipocytes.

Elle contient des nerfs et de gros vaisseaux sanguins et lymphatiques puisque l'irrigation principale du tractus gastro-intestinal la traverse.

Le tractus gastro-intestinal traverse la cavité péritonéale où la face externe de l'adventice est recouverte, sur une bonne partie de sa circonférence, par une couche d'épithélium plat, le mésothélium (péritoine viscéral). Cette couche est identique et fait suite au mésothélium qui tapisse la face interne de la cavité péritonéale et recouvre l'attache mésentérique du tube digestif à la paroi abdominale postérieure (péritoine pariétal).

L'adventice recouverte de mésothélium (estomac, majorité de l'intestin grêle et gros intestin) est communément appelée **séreuse**. Là où l'adventice n'est pas recouverte de mésothélium (partie du duodénum et du côlon), elle se fond aux tissus adjacents.

Les défenses immunitaires contre les antigènes ingérés dans le tractus gastro-intestinal sont assurées par les formations lymphoïdes associées au tube digestif (GALT).

Le long du tube digestif, le chorion renferme des cellules du système immunitaire (voir Chapitre 8) dont des lymphocytes, des plasmocytes et des macrophages. En plus de ces cellules, on retrouve des lymphocytes intra-épithéliaux isolés (voir plus loin).

Les cellules lymphoïdes sont généralement disposées en gros follicules, souvent avec un centre germinatif, situés en partie dans la muqueuse et en partie dans la sous-muqueuse, pénétrant donc la musculaire muqueuse. Dans l'iléon, ces follicules se regroupent en nodules plus gros, les plaques de Peyer (voir page 134).

Les follicules et les plaques de Peyer renferment à la fois des lymphocytes B et T, mais l'infiltrat diffus non folliculaire du chorion est constitué principalement de lymphocytes T.

Les cellules épithéliales de la muqueuse qui recouvre les follicules et les plaques de Peyer diffèrent des cellules épithéliales usuelles, tant dans leur structure que dans leur fonction, et sont appelées cellules M (Fig. 11.26). Elles sont cubiques ou plates et non pas cylindriques hautes, et possèdent des microreplis plutôt que des microvillosités.

On pense que les cellules M captent les macromolécules antigéniques de la lumière intestinale, les incorporent dans des vésicules d'endocytose et les transportent dans l'espace intercellulaire latéral, à proximité d'un lymphocyte intra-épitéhlal.

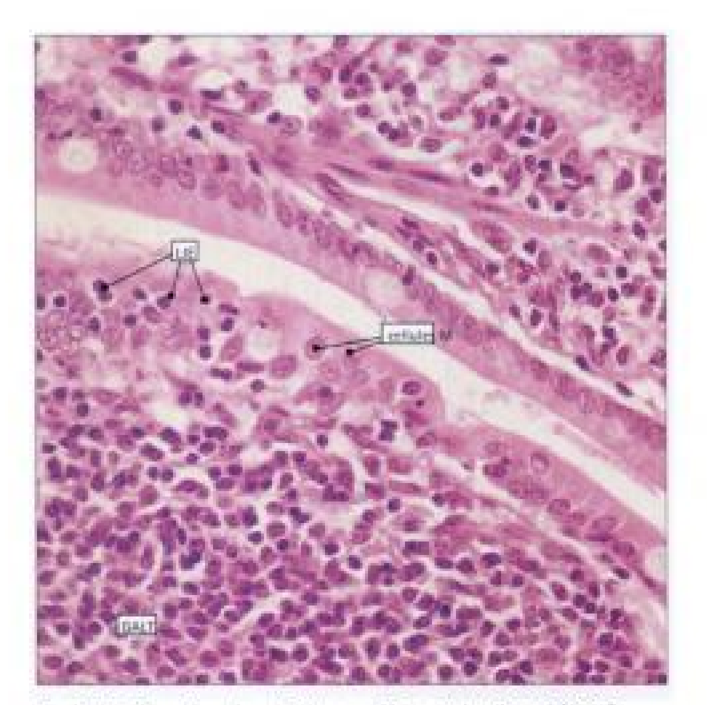


Fig. 11.26 Formations lymphoïdes associées au tube digestif (GALT). Microphotographie montrant la disposition typique d'un nodule de formations lymphoïdes associées au tube digestif (GALT) dans le chorion. Les cellules épithéliales (cellules M), étroitement associées aux agrégats lymphoïdes, sont cubiques et ne montrent pas de spécialisation cytoplasmique telle que la formation de gouttelettes de mucine. Remarquez les lymphocytes intra-épithéliaux (LIE).

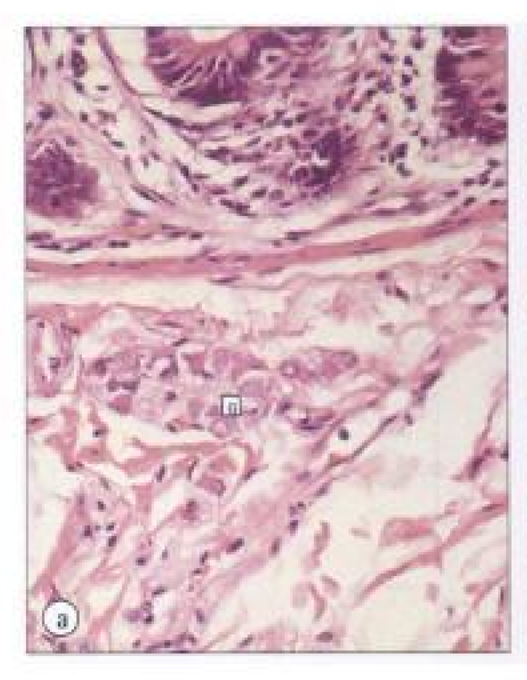
L'intestin possède une innervation à la fois intrinsèque et extrinsèque.

L'innervation intrinsèque est représentée par les nerfs et les cellules ganglionnnaires de la sous-muqueuse, formant un réseau interconnecté appelé plexus de Meissner (Fig. 11.27a), tandis que les nerfs et les cellules ganglionnnaires situés entre la couche interne circulaire et la couche externe longitudinale de la musculeuse forment un réseau appelé plexus d'Auerbach (Fig. 11.27b).

L'innervation extrinsèque comprend les influx autonomes des plexus abdominaux parasympathiques (stimulation) et sympathiques (inhibition), modulant l'activité de l'innervation intrinsèque de l'intestin. De plus, des nerfs sensitifs issus de neurones des noyaux crâniens et spinaux aboutissent à l'intestin sous forme de terminaisons sensitives en vrille.

Les influx autonomes afférents véhiculent les réflexes viscéraux et les sensations telles que la faim ou la plénitude du rectum.

Les viscères sont insensibles à la douleur, toute sensation douloureuse résultant d'une contraction ou d'une distension excessive de la musculature intestinale ou provenant de l'innervation sensitive du péritoine.



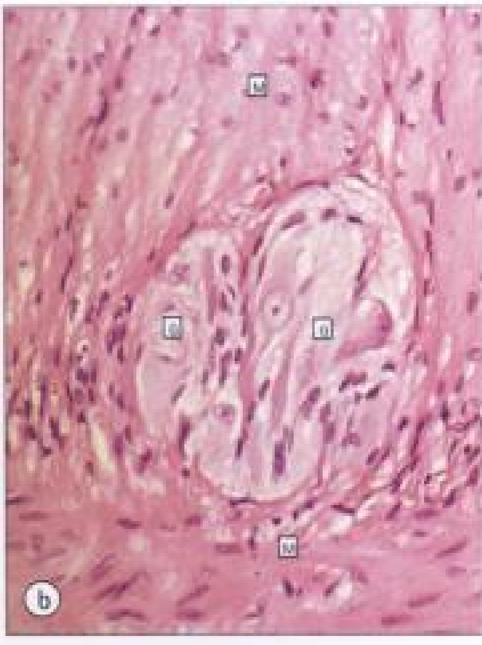


Fig. 11.27 Innervation intrinsèque.
ⓐ Grappe de cellules ganglionnaires (G) dans la sous-muqueuse de l'intestin grêle (plexus de Meissner), à fort grossissement.
ⓑ Grappe de cellules ganglionnaires (G) entre les deux couches musculaires (M) de la musculeuse (plexus d'Auerbach), à fort grossissement.

ESTOMAC

De l'œsophage, les aliments passent dans l'estomac, partie dilatée du tube digestif dans laquelle les aliments fragmentés sont retenus pendant leur macération et leur digestion partielle. A la sortie de l'estomac, le sphincter pylorique (voir page 195) empêche le passage des aliments jusqu'à ce qu'ils soient transformés en une pâte semi-liquide (chyme).

La paroi de l'estomac comprend trois couches musculaires.

La paroi musculaire de l'estomac diffère du modèle digestif général par la présence d'une troisième couche de fibres musculaires obliques, en dedans de la couche circulaire, afin de faciliter l'activité complexe de brassage nécessaire pour bien mélanger les aliments aux sécrétions de la muqueuse gastrique.



Fig. 11.28 Cellules muqueuses gastriques.
Sur cette microphotographie à fort grossissement, les cellules muqueuses de la surface ont un noyau basal (N) et un cytoplasme abondant (C) rempli de mucus faiblement coloré. En approchant de la région du collet (flèche), les cellules muqueuses sont plus petites et contiennent moins de mucus. Notez les capillaires bien visibles (Cap) et les cellules lymphoïdes (L) dans le chorion.

Les couches musculaires de l'estomac sont épaisses. Lorsqu'elles se contractent, elles réduisent le volume de l'estomac et la muqueuse se soulève en plis longitudinaux (plissements gastriques), plus marqués sur la face convexe de l'estomac (grande courbure). C'est l'état de l'estomac vide. Lorsqu'il est plein, les muscles se relâchent et s'amincissent, les plissements s'aplatissent et l'estomac s'agrandit.

L'estomac est idéalement adapté à son rôle de réservoir par son aptitude à la distension, par la présence du sphincter pylorique et par le mécanisme anti-reflux de son extrémité supérieure.

L'épithélium gastrique sécrète de l'acide chlorhydrique, des enzymes digestives et du mucus ; il comporte également une population de cellules sécrétant des hormones.

Les aliments sont transformés en chyme par les sécrétions de la muqueuse gastrique dans la lumière :

- solution diluée d'acide chlorhydrique (environ 0,16 M) ;
- solutions d'enzymes protéolytiques, surtout pepsine ;
- faibles quantités d'autres enzymes comme par exemple la rénine ou la lipase gastrique ;
- mucines, principalement sous forme neutre.

La principale fonction de l'épithélium gastrique est la sécrétion d'acide et d'enzymes. Il sécrète aussi du mucus pour lubrifier les aliments et s'autoprotéger contre les effets corrosifs de l'acide et des enzymes. Sa surface est accrue par l'existence de cryptes que forment des glandes.

Les sécrétions sont le fait de trois types cellulaires principaux. De plus, il existe une population de cellules endocrines et de cellules souches dont dérivent les autres types cellulaires. Ces différents types de cellules sont :

- des cellules muqueuses ;
- des cellules productrices d'acide (cellules pariétales ou oxyntiques) ;
- des cellules produisant des enzymes (cellules principales ou cellules à pepsinogène) ;
- des cellules souches ;
- des cellules entéro-endocrines.

Les cellules muqueuses de l'estomac sont de deux types : cellules de surface et cellules du collet.

Les cellules de surface (Fig. 11.28) sont de grandes cellules cylindriques à noyau basal et à cytoplasme clair bourré de petites vacuoles à mucine, qui sont déversées dans l'estomac par exocytose. Elles possèdent un réticulum endoplasmique développé et un appareil de Golgi supranucléaire.

Leur face luminale porte de rares et courtes microvillosités avec un glycocalyx de surface, et des complexes de jonction unissent les cellules adjacentes près de la lumière.

Leurs faces latérales sont souvent séparées par un espace important traversé par des excroissances pariétales ; cet espace disparaît à l'approche de l'apex où la liaison intercellulaire est très serrée.

On pense que les cellules de surface produiraient aussi des substances liées aux groupes sanguins.

Les cellules du collet sont plus petites et de forme moins régulière, principalement parce qu'elles sont comprimées et déformées par les cellules adjacentes. Elles possèdent un noyau basal et un cytoplasme granuleux fin à cause de la présence de vacuoles de mucine considérablement plus petites que celles des cellules de surface.

Les vacuoles sont réparties dans le cytoplasme et non pas rassemblées près de la surface. Au microscope optique, il n'est pas toujours facile de mettre en évidence de la mucine dans les cellules du collet, ce qui impose parfois une coloration au PAS.

Les cellules produisant de l'acide sont appelées cellules pariétales ou oxyntiques.

Les cellules pariétales, productrices d'acide, sont de grosses cellules pyramidales avec un noyau central et un cytoplasme éosinophile pâle souvent vacuolaire, surtout au pourtour du noyau. Leur base s'appuie largement sur la membrane basale et leur pôle luminal est étroit car comprimé par les cellules avoisinantes. Malgré cela, la surface luminale est importante du fait de profondes invaginations bordées de microvillosités formant un réseau de canalicules (Fig. 11.29).

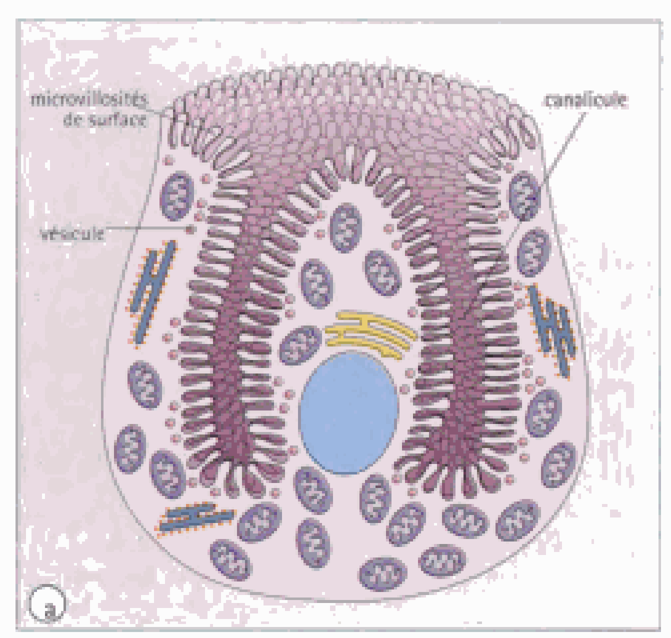
Dans le cytoplasme, près des canalicules, on observe des amas de vésicules ovales à centre clair et à contour membranaire net. On pense qu'elles interviennent dans le transfert de substances du cytoplasme vers la lumière des canalicules. Le reste du cytoplasme est bourré de mitochondries rondes et ovales avec de nombreuses crêtes. La forte densité de mitochondries explique l'éosinophilie du cytoplasme, surtout en périphérie. On note aussi un petit appareil de Golgi et un modeste réticulum endoplasmique rugueux.

Les cellules pariétales produisent aussi le facteur intrinsèque, glycoprotéine qui s'attache à la vitamine B12 pour la rendre absorbable par le tube digestif.



Cellules pariétales

Les cellules pariétales sont riches en anhydrase carbonique qui joue sans doute un rôle essentiel dans la genèse des ions H^+ pour la production d'acide chlorhydrique (HCl). Le gaz carbonique diffuse vers la cellule à travers la membrane basale, à partir des capillaires. Il se lie alors à des molécules d'eau (réaction catalysée par l'anhydrase carbonique) pour produire de l'acide carbonique (H_2CO_3) qui se dissocie instantanément en ions H^+ et HCO_3^-. Ce dernier réintègre le sang tandis que l'ion H^+ est pompé vers la lumière du canalicule. Les ions Cl^- font l'objet d'un transport actif à travers la cellule vers le canalicule à partir des capillaires du chorion.



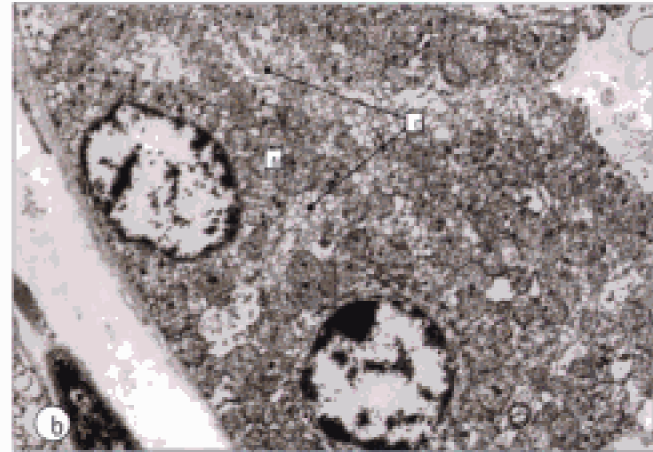


Fig. 11.29 Cellules pariétales.
(a) La cellule pariétale possède un sytème complexe d'invaginations bordées de microvillosités (canalicules) responsable de l'aspect vacuolisé périnucléaire observé au microscope optique. Le reste du cytoplasme est bourré de mitochondries, surtout en périphérie. On remarque aussi un petit appareil de Golgi et un réticulum endoplasmique rugueux avec des vésicules près des canalicules.
(b) Au microscope électronique, on observe le système complexe des canalicules (C) ; le cytoplasme est bourré de mitochondries (M).

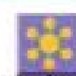
Les cellules principales sécrètent la pepsine.

Les cellules produisant des enzymes sont aussi appelées cellules principales ou cellules à pepsinogène.

Elles possèdent un gros noyau en situation basale et renferment des granules cytoplasmiques éosinophiles et un riche réticulum endoplasmique rugueux (Fig. 11.30 et 11.31) ; elles ressemblent donc aux cellules exocrines du pancréas (voir page 207).

Les granules contiennent du pepsinogène, précurseur enzymatique inactif, libéré dans la lumière de l'estomac et transformé par l'acidité gastrique en enzyme protéolytique active, la pepsine.

La pepsine est une puissante enzyme qui scinde les grosses molécules protéiques en petits peptides et convertit la presque totalité des protéines structurales en substances solubles de faible poids moléculaire. Elle est largement responsable de la conversion des particules alimentaires solides en chyme liquide.



Cellules souches

Les cellules de l'épithélium gastrique proviennent d'un seul type de cellules souches.

Les cellules souches sont les précurseurs de toutes les cellules de l'épithélium de la muqueuse gastrique. Ce sont de petites cellules possédant un noyau ovale en situation basale et ne montrant aucune spécialisation cytoplasmique lorsqu'elles sont complètement indifférenciées . Elles peuvent cependant se différencier en cellules muqueuses, pariétales, principales ou endocrines.

Normalement présentes en très petit nombre chez l'homme, leur nombre et leur activité augmentent lorsque l'épithélium gastrique subit des attaques continuelles, par exemple lors de l'irritation chronique de la muqueuse gastrique (gastrite chronique). Une augmentation de l'activité des cellules souches permet la réépithélialisation rapide d'une zone ulcérée. Une telle régénération constitue l'importante étape finale de la cicatrisation d'un ulcère gastrique.

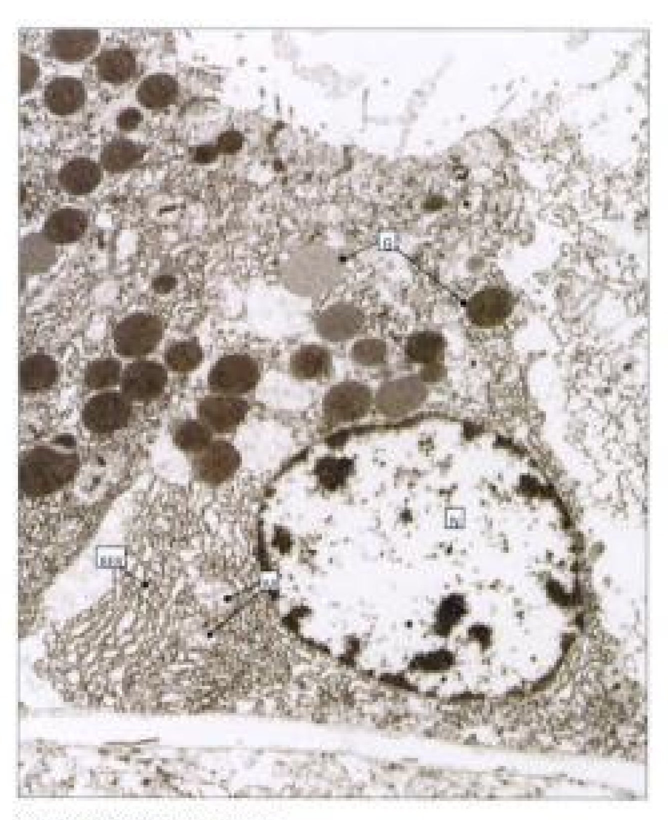


Fig. 11.30 Cellules principales.
Microphotographie électronique d'une cellule principale montrant le gros noyau basal (N), de nombreuses mitochondries (M), un abondant réticulum endoplasmique rugueux (RER) et les granules colorés en gris (G) qui contiennent du pepsinogène et sont responsables de l'aspect granuleux éosinophile de ces cellules sur les coupes colorées à l'H.E. (voir Fig. 11.31).

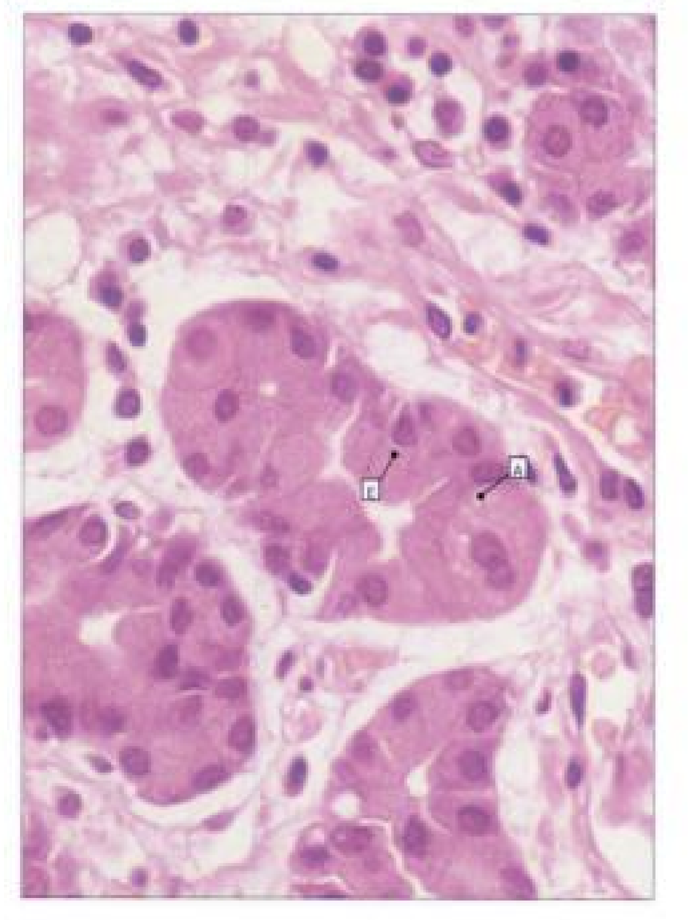


Fig. 11.31
Microphotographie d'une cellule pariétale du corps de l'estomac (A) colorée par l'H.E., à fort grossissement. Remarquez les cellules productrices d'enzymes (E) (voir Fig. 11.30).

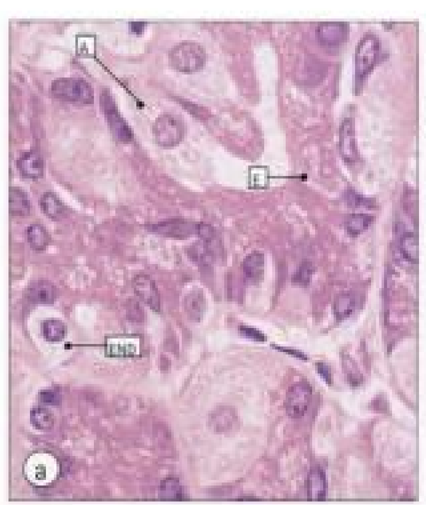
Les cellules endocrines de la muqueuse gastrique sécrètent plusieurs hormones.

Les cellules endocrines (voir Chapitre 14) de l'estomac sont petites et rondes, situées sur la membrane basale épithéliale. Sur des coupes d'inclusion en paraffine colorées à l'H.E., elle montrent un noyau foncé au milieu d'une couronne de cytoplasme clair (Fig. 11.32a).

En ultrastructure, le cytoplasme renferme des granules neurosécrétoires entourés d'une membrane, dont la forme, la taille, le nombre et l'opacité aux électrons varient selon la substance qu'ils contiennent.

Les méthodes immunocytochimiques montrent que :

- les cellules endocrines emmagasinant et sécrétant la sérotonine, la somatostatine (Fig. 11.32b) et une substance apparentée au polypeptide vaso-intestinal (VIP) se retrouvent dans les régions du cardia, du corps et de l'antre gastriques ;
- les cellules qui sécrètent la gastrine et un peptide apparenté à la bombésine sont concentrées dans la muqueuse pylorique ; les cellules sécrétant la gastrine sont principalement concentrées dans la région du collet, avec quelques rares cellules dans la profondeur des glandes.



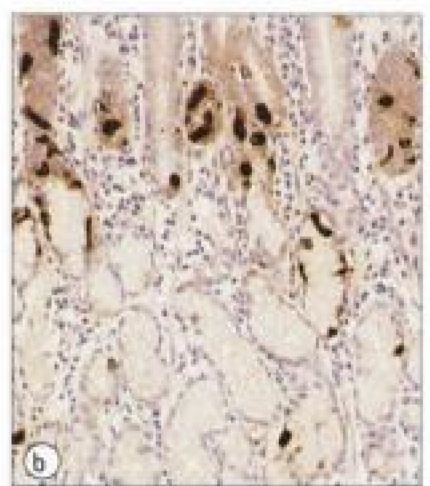


Fig. 11.32 Cellules endocrines de l'estomac.
ⓐ Microphotographie de la base des glandes dans le corps de l'estomac, montrant l'aspect des cellules endocrines (END) de l'estomac colorées par l'H.E. Ce sont de petites cellules avec un cytoplasme pâle et un noyau central foncé. On note aussi des cellules pariétales productrices d'acide (A) et principales, productrices d'enzymes (E).
ⓑ Microphotographie d'une coupe de l'estomac colorée à l'immunoperoxydase montrant la distribution des cellules endocrines à gastrine dans la muqueuse pylorique. Les cellules sont nombreuses dans la région du collet et éparses dans la profondeur.

La muqueuse gastrique se divise en trois zones histologiques : la zone superficielle, la zone du collet et la zone profonde.

La muqueuse gastrique se divise en trois zones histologiques :

- La zone superficielle est constituée d'une couche de cellules muqueuses de surface avec des invaginations diversement appelées cryptes, fossettes ou fovéoles. Les cellules muqueuses bordant les cryptes ne sont pas aussi hautes ni aussi cylindriques que celles de la surface ; de plus, elles renferment moins de mucine. La zone superficielle est à peu près constante du point de vue contenu et structure, au niveau de l'ensemble de l'estomac.
- La zone du collet, entre les zones superficielle et profonde, est étroite et en grande partie constituée de cellules souches immatures mêlées à quelques cellules muqueuses du collet. Les cellules souches immatures prolifèrent et migrent vers le haut pour remplacer les cellules muqueuses de la zone superficielle, ou vers le bas pour remplacer celles des glandes de la zone profonde.
- La zone profonde est formée de glandes dont la base est proche de ou située dans la musculaire muqueuse, tandis que leur extrémité apicale s'ouvre à la base des cryptes de la zone superficielle.

  La structure de la zone profonde varie selon trois modèles histologiques principaux qui marquent trois régions principales de l'estomac : le cardia, le corps de l'estomac et le pylore (Fig. 11.33 et 11.34).

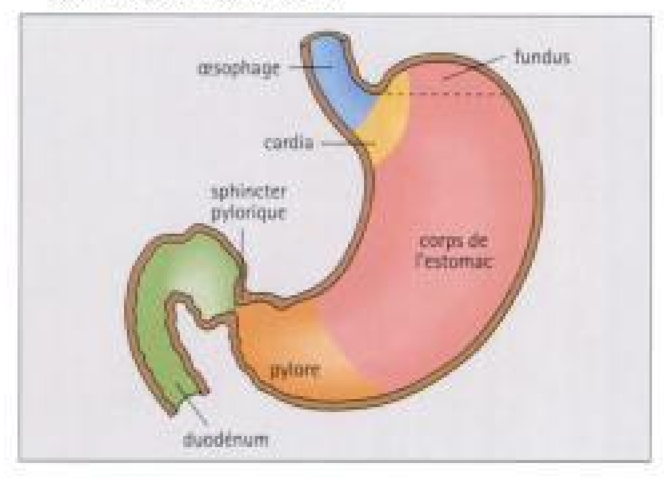


Fig. 11.33 Régions de l'estomac.
Schéma montrant les trois régions histologiquement différentes de l'estomac.

Le cardia s'étend de la jonction oeso-gastrique sur une distance variable dans la partie supérieure de l'estomac, généralement 2-3cm le long de la petite courbure ; la muqueuse du cardia peut parfois s'étendre partiellement dans le fundus qui constitue une caractéristique anatomique plus qu'histologique.

La muqueuse du pylore recouvre une zone grossièrement conique au tiers inférieur de l'estomac et débute à mi-chemin de la petite courbure. Cette région est très variable et tend à débuter plus haut sur la petite courbure, chez les femmes.

La muqueuse du corps recouvre le reste de l'estomac, y compris la plus grande partie du fundus. La transition entre les divers types de muqueuse est généralement graduelle, avec une étroite zone dans laquelle on retrouve les caractères des deux types.

Hidden page



ULCÈRE GASTRIQUE

L'estomac renferme normalement une solution acide dont il est cependant protégé des effets nocifs par divers mécanismes, en particulier la présence d'une fine couche de mucus à la surface des cellules épithéliales.

Dans certaines circonstances, notamment en association avec une infection à *Helicobacter pylori*, ces mécanismes protecteurs font défaut et le contenu gastrique acide lèse la muqueuse. La mort consécutive des cellules épithéliales et du chorion entraîne la formation d'un ulcère superficiel. L'exposition persistante de cette zone non protégée provoque la formation d'un ulcère profond (ulcère gastrique chronique) qui peut attaquer la sous-muqueuse et les couches musculaires (Fig. 11.35) et prend du temps à cicatriser.

Si l'ulcère traverse toute l'épaisseur de la paroi gastrique, celle-ci risque de se perforer et le contenu de l'estomac peut se répandre dans la cavité péritonéale provoquant une péritonite souvent mortelle.

Le traitement de l'ulcère gastrique est fondé sur la disparition ou la réduction des niveaux d'acidité soit par neutralisation (par exemple, par absorption orale d'alcalinisants), soit par réduction de la production d'acide en bloquant la sécrétion des cellules pariétales (par exemple, par des anti-H2 ou par inhibition de la pompe à protons).

Lorsque l'acide gastrique pénètre aussi dans la première partie du duodénum, cette dernière court également des risques d'ulcération (ulcère duodénal), tout comme la portion inférieure de l'œsophage en cas de reflux (voir Fig. 11.23).



Fig. 11.35 Ulcère gastrique chronique.
Microphotographie d'une coupe (coloration H.E.) d'un ulcère gastrique chronique qui traverse la muqueuse (M), la sous-muqueuse (SM) et la musculeuse (MP).



L'ESTOMAC

- il existe trois couches de muscle lisse dans la paroi gastrique ;
- la muqueuse se divise en trois régions histologiques : le cardia, le corps de l'estomac et le pylore ;
- les cellules pariétales sont spécialisées dans la production d'acide et la sécrétion du facteur intrinsèque ;
- les cellules principales sécrètent de la pepsine sous forme de son précurseur inactif, le pepsinogène ;
- les cellules endocrines sécrètent de la gastrine, de la bombésine, de la somatostatine et un facteur proche du VIP.

INTESTIN GRÊLE

INTRODUCTION

Lorsque le sphincter pylorique (voir page 195) s'ouvre, la nourriture partiellement digérée (chyme) passe de l'estomac dans l'intestin grêle, principal lieu d'absorption des acides aminés, des sucres, des graisses et de quelques molécules plus grosses produites par la digestion. L'intestin grêle sécrète aussi des enzymes destinées à compléter le processus de digestion amorcé dans l'estomac.

L'intestin grêle débute au pylore, limite distale de l'estomac, et se termine à la valvule iléo-caecale, limite proximale du gros intestin. A l'autopsie, lorsque le muscle longitudinal est relâché, l'intestin grêle mesure environ 6 m mais, chez le sujet vivant, il ne fait que 3 m de long. Il se divise en trois parties (duodénum, jéjunum et iléon) bien que les transitions entre les trois zones ne soient pas très nettes.

Le duodénum représente les 20 à 25 premiers centimètres de l'intestin grêle et est totalement rétropéritonéal. Il a la forme d'un " C ", la tête du pancréas se logeant dans sa concavité. Les canaux biliaire et pancréatique s'ouvrent dans cette concavité duodénale.

Le jéjunum débute à l'endroit où le duodénum débouche d'en arrière du péritoine et se prolonge jusqu'à sa jonction plus ou moins nette avec l'iléon.

L'iléon s'étend du jéjunum à la valvule iléo-caecale.

Hidden page

L'épithélium de l'intestin grêle comprend trois zones fonctionnelles.

On peut identifier trois zones d'épithélium dans l'intestin grêle : villosités, cryptes et collet où les villosités et les cryptes fusionnent.

Les détails de structure des microvillosités sont exposés à la figure 11.39 et la structure des cryptes est représentée sur les figures 11.40 et 11.41.

Les cellules épithéliales sont les entérocytes, les cellules caliciformes, les cellules de Paneth, les cellules endocrines et les cellules souches ; leur nombre et leur distribution varient selon les régions.

Les entérocytes sont les principales cellules des villosités et ont un rôle d'absorption.

Les entérocytes sont de grandes cellules cylindriques à noyau rond ou ovale situé dans le tiers inférieur de la cellule.

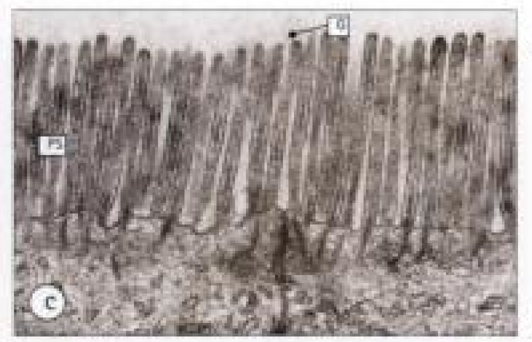
Leur pôle apical, très spécialisé, porte de 2 000 à 3 000 microvillosités très serrées recouvertes d'une glycoprotéine, le glycocalyx (voir Fig. 11.39c), composé de fines extensions filamenteuses de la membrane cellulaire des microvillosités.

Le glycocalyx contient plusieurs enzymes (enzymes du plateau strié : lactase, sucrase, peptidases, lipases, phophatase alcaline, etc.), importantes pour la digestion et le transport (voir Fig. 11.39e).

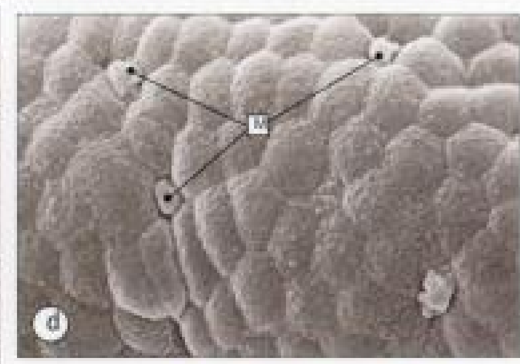
Sous la surface microvillositaire, le cytoplasme des entérocytes renferme des lysosomes et un réticulum endoplasmique lisse, et des paires de centrioles dans la région basale (voir Fig. 3.15). A proximité du noyau, la cellule est riche en réticulum endoplasmique rugueux et en mitochondries, et on note un gros appareil de Golgi. Entre le noyau et la membrane basale, on retrouve des mitochondries et de nombreux ribosomes et polyribosomes. Les parois latérales des entérocytes présentent des interdigitations complexes et sont le siège d'une activité ATPasique Na^+ et K^+. Les parois latérales sont séparées de la surface microvillositaire par des desmosomes et des jonctions serrées (voir Fig. 3.7).

Les caractéristiques ultrastructurales de l'entérocyte sont liées à sa fonction d'absorption et, par conséquent, plusieurs mécanismes sont communs à d'autres cellules activement absorbantes, telles que celles du tube contourné proximal du rein. Ces mécanismes d'absorption sont étudiés et illustrés dans le Chapitre 15.









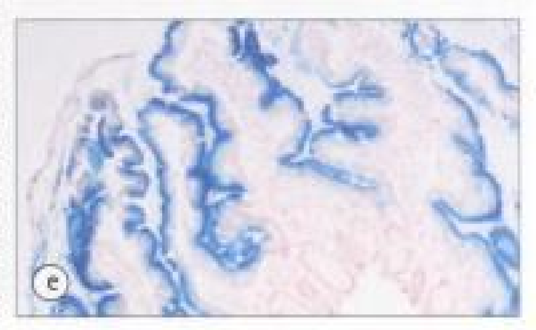


Fig. 11.39 Villosités de l'intestin grêle.

ⓐ Coupe mince d'une inclusion en résine acrylique, colorée à l'H.E., montrant une villosité recouverte d'entérocytes (E) pourvus d'un important plateau strié (PS). Eparpillés parmi les entérocytes, on trouve quelques cellules muqueuses (M) et lymphocytes intra-épithéliaux (L). Le tissu de soutien renferme de petits capillaires et lymphatiques (non illustrés) et de nombreux lymphocytes, plasmocytes et macrophages.

ⓑ Microphotographie au microscope électronique montrant une rangée d'entérocytes. Remarquez la couche microvillositaire (CM), un fragment de cellule muqueuse (M) et la cellule endocrine avec ses granules basaux (E).

ⓒ Microphotographie, au microscope électronique, du plateau strié (PS), à fort grossissement. Le glycocalyx (G) se présente comme une légère brume grisâtre à la surface des microvillosités.

ⓓ Portion de la surface du plateau strié au microscope à balayage . Remarquez les entérocytes entassés dont les microvillosités sont partiellement masquées par la couche de glycocalyx. On voit clairement des cellules muqueuses (M) en train de libérer leur mucus.

ⓔ Préparation histochimique d'intestin grêle montrant la distribution de la lactase (colorée en bleu) à la surface apicale des entérocytes. Comme pour bien d'autres enzymes cellulaires responsables de la dégradation des aliments dans le grêle, les molécules d'enzyme sont situées dans le glycocalyx.

Les cellules caliciformes se retrouvent surtout dans les deux tiers supérieurs des cryptes.
Quelques-unes sont éparses parmi les entérocytes des villosités (voir Fig. 11.39a et c).

Elles renferment des globules de mucine dans leur cytoplasme apical, cette mucine étant libérée en surface lorsque le cytoplasme en est bourré . Le cytoplasme basal, peu abondant, est riche en réticulum endoplasmique rugueux.

Elles sont moins abondantes dans le duodénum et leur nombre augmente dans le jéjunum et l'iléon, en particulier vers la fin de l'iléon, près du caecum.

Les cellules de Paneth sont situées dans le tiers inférieur des cryptes.
Elles possèdent un noyau basal et de gros granules éosinophiles dans le cytoplasme apical (Fig. 11.40). Ces granules sont sphériques et opaques aux électrons, le reste du cytoplasme étant riche en réticulum endoplasmique rugueux : ce sont là les caractères d'une cellule sécrétant des protéines (voir Fig. 3.20).

Les cellules de Paneth contiennent des substances appelées défensines qui sont sécrétées et ont un rôle anti-infectieux.

Les cellules endocrines sont principalement situées dans le tiers inférieur des glandes mais aussi plus haut dans les villosités.
Elles ressemblent à celles de l'estomac (voir Fig. 11.32) : forme vaguement triangulaire, base élargie reposant sur la membrane basale et apex plus étroit débouchant sur la lumière. Leur noyau est sphérique et leur cytoplasme se colore faiblement (Fig. 11.41)

Leur cytoplasme contient des granules neuro-endocrines et leur paroi apicale porte des microvillosités.

De petites cellules intestinales endocrines sécrètent diverses hormones et des peptides, dont la sérotonine (5HT) l'entéro-glucagon, la somatostatine, la sécrétine, la gastrine, la motiline et le peptide intestinal vaso-actif (VIP)

On trouve des cellules souches dans le tiers inférieur des cryptes.
Leur réplication reconstitue les stocks des autres types de cellules, dont les cellules de Paneth et les cellules endocrines. La réplication est surtout destinée au remplacement des cellules caliciformes et des entérocytes des villosités car leur durée de vie est courte (cinq jours).

Avant de prendre la forme mature de ces deux types cellulaires, les cellules souches se différencient en cellules intermédiaires qui présentent à la fois des caractéristiques des cellules caliciformes et des entérocytes. Ces cellules occupent une grande portion des deux tiers supérieurs des cryptes.

Cellules souches et cellules intermédiaires sont particulièrement nombreuses en cas d'augmentation des pertes cellulaires au niveau des villosités, ce qui est fréquent dans plusieurs maladies de l'intestin grêle : les cryptes s'allongent et montrent un accroissement du nombre de cellules en mitose (hyperplasie des glandes ou cryptes de Lieberkühn).

Le chorion de l'intestin grêle s'observe mieux au centre des villosités mais il entoure et soutient aussi les glandes.
Il est formé de collagène, de fibres de réticuline, de fibroblastes et d'une matrice de glycosaminoglycanes au milieu desquels courent les nerfs et les vaisseaux sanguins et lymphatiques. Il contient également quelques fibres musculaires lisses.

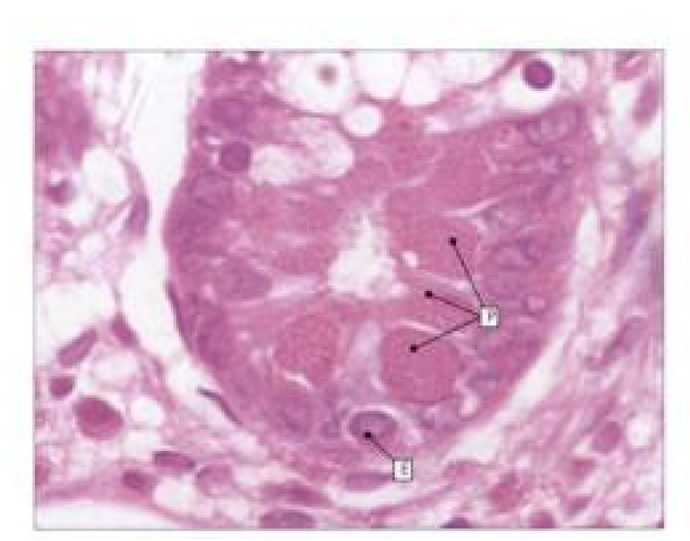


Fig. 11.40 Cellules de Paneth.
Microphotographie de la base d'une petite crypte, sur une coupe d'une inclusion en paraffine, montrant de nombreuses cellules de Paneth (P) qui renferment un grand nombre de granules rouge vif. Une petite cellule endocrine (E), avec de petits granules éosinophiles aux contours mal définis, est aussi visible.

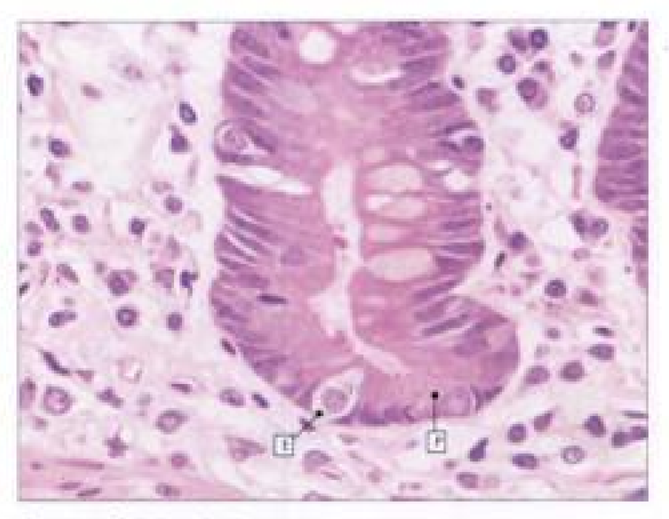


Fig. 11.41 Cellule endocrine.
Microphotographie de la base d'une petite crypte montrant une cellule endocrine faiblement colorée typique (E) . Sur cette coupe d'une inclusion en résine acrylique, les granules de la cellule de Paneth (P) sont difficiles à voir.

Hidden page

PANCRÉAS EXOCRINE

Le pancréas exocrine est un organe glandulaire dont la sécrétion se fait dans l'intestin par l'intermédiaire d'un important système canalaire.

Le pancréas est un organe allongé dont la tête occupe la concavité du duodénum et dont la queue, située dans l'hypochondre gauche, se termine près du hile de la rate.

Le canal pancréatique principal rejoint l'extrémité du canal cholédoque avant de s'ouvrir dans la concavité du dodénum au niveau d'un petit promontoire, l'**ampoule de Vater**.

Le pancréas possède une capsule fibrocollagène mal définie qui envoie dans l'organe des septa étroits et irréguliers qui le divisent en lobules. Chaque lobule est constitué de grappes à peu près sphériques (acini) de cellules exocrines (Fig. 11.43). Chaque acinus possède son canal intra-acinaire individuel qui se déverse dans des canaux de plus en plus gros.

Les cellules du pancréas exocrine sécrètent des protéines.

Les acini sont constitués de cellules sécrétant des protéines (les cellules acineuses pancréatiques) à base élargie et à extrémité apicale étroite recouverte de quelques courtes microvillosités.

Les cellules sont riches en réticulum endoplasmique rugueux, principalement concentré dans la moitié inférieure de la cellule et responsable de la basophilie du cytoplasme. La moitié supérieure de la cellule, près de la lumière, comporte une quantité variable de granules de zymogène éosinophiles contenant les pro-enzymes synthétisées par la cellule (Fig. 11.43a). Certaines cellules renferment de grandes quantités de granules tandis que d'autres, qui en contiennent peu ou pas, les auraient récemment déversés par exocytose dans la lumière de l'acinus. Les pro-enzymes seraient synthétisées par le réticulum endoplasmique rugueux, puis transférées dans l'appareil de Golgi pour être incluses dans des granules.

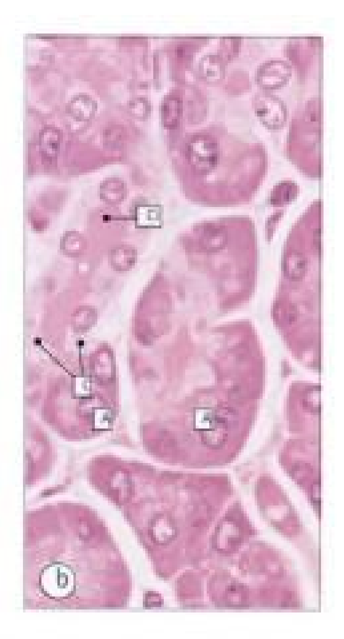


Fig. 11.43 Pancréas exocrine.
ⓐ Acini avec des cellules acineuses (CA) et des granules de zymogène éosinophiles (GZ) près de la lumière.
ⓑ Partie du système canaliculaire avec des cellules centro-acineuses (C) provenant des acini (A) représentant la composante intra-acineuse des canaux intercalaires (Ci).

Les cellules acineuses pancréatiques produisent et sécrètent les précurseurs d'une vaste gamme d'enzymes.

Les sécrétions du pancréas exocrine sont impliquées dans la dégradation des aliments dans la lumière duodénale et incluent des enzymes protéolytiques (trypsinogène, chymotrypsinogène, procarboxypeptidases A et B et proélastase) et des enzymes lipolytiques (prophospholipase et prolipase). Le pancréas sécrète aussi de l'amylase, de la cholestérolestérase et des ribonucléases.

L'activation des pro-enzymes se fait dans la lumière duodénale avec la conversion du trypsinogène en trypsine active par une entérokinase située dans le plateau strié duodénal, déclenchant une cascade de réactions au cours desquelles les précurseurs inactifs sont tranformés en enzymes actives.

La sécrétion pancréatique est alcaline par suite de la sécrétion sélective d'ions bicarbonate réalisée, semble-t-il, par le système canaliculaire plutôt que par les cellules acineuses. Les sécrétions pancréatiques sont sous le contrôle d'hormones dont les plus importantes sont la sécrétine et la cholécystokinine (pancréozymine) :

- la sécrétine stimule la production de liquide riche en bicarbonates ;
- la cholécystokinine stimule probablement la libération des enzymes par les cellules acineuses.

La sécrétine et la cholécystokinine sont produites par les cellules endocrines de la muqueuse digestive, en réponse à l'arrivée du contenu gastrique acide dans le duodénum.

Les sécrétions pancréatiques cheminent dans un système canalaire ramifié dont les branches rejoignent le canal pancréatique principal.

Le système des canaux pancréatiques débute dans l'acinus. Des cellules peu colorées, les cellules centro-acineuses, représentent la portion intra-acineuse des canaux intercalaires. Ces canaux sont tapissés par une couche monocellulaire d'épithélium cubique et forment un réseau complexe (Fig.11.43b).

Les canaux intercalaires issus de chaque acinus fusionnent en canaux interlobulaires qui courent dans les cloisons interlobulaires et sont bordés d'un épithélium cylindrique.

Les canaux interlobulaires rejoignent les canaux pancréatiques principaux qui courent longitudinalement, de la queue vers la tête du pancréas et se déversent dans la lumière du duodénum au niveau de l'ampoule de Vater. Les canaux pancréatiques sont bordés d'un haut épithélium cylindrique contenant un certain nombre de cellules caliciformes sécrétant de la mucine.

GROS INTESTIN

Le gros intestin modifie le composant fluide des fèces pour favoriser leur élimination.

Le gros intestin comprend :

- le caecum ;
- le côlon ascendant, transverse et descendant ;
- le côlon sigmoïde ;
- le rectum.

La structure du gros intestin est assez uniforme, malgré certaines variations régionales, particulièrement au niveau du caecum et du rectum.

La fonction principale du gros intestin est de transformer les résidus liquides de l'intestin grêle en un matériau solide, non digestible, les fèces. Ceci se fait par une importante réabsorption d'eau et de sels solubles, jusqu'à ce que le contenu intestinal devienne semi-solide. Avec l'accroissement de la solidité, il faut de la mucine pour lubrifier le passage le long de l'intestin.

L'**appendice** est un petit diverticule du caecum.

L'épithélium du gros intestin est spécialisé dans la sécrétion de mucus et l'absorption d'eau et de sels.

L'épithélium de la muqueuse du gros intestin est un mélange de cellules absorbantes et de cellules muqueuses, organisées comme de simples invaginations tubulaires droites partant de la surface jusqu'à la musculaire muqueuse. Les types cellulaires rencontrés sont des cellules cylindriques, des cellules caliciformes, des cellules souches et des cellules endocrines (voir Fig. 11.44).



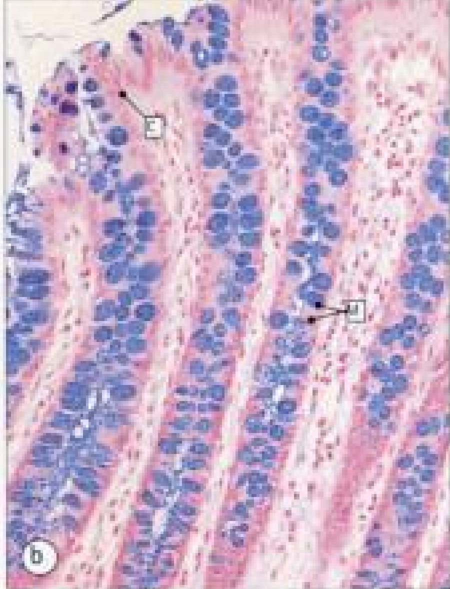
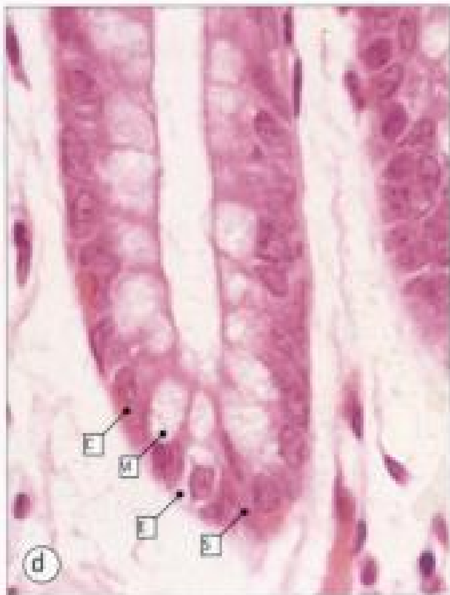


Fig. 11.44 Gros intestin.
(a) Muqueuse du gros intestin. La surface est plate et des glandes tubulaires simples et droites (GT) descendent jusqu'à la musculaire muqueuse (MM).
(b) Les glandes sont tapissées par deux populations cellulaires : les plus nombreuses, mais les moins évidentes parce que comprimées, sont les hautes cellules cylindriques (C) ; les plus faciles à observer sont les cellules muqueuses (cellules caliciformes sécrétant de la mucine, M), colorées ici en bleu par le bleu Alcian.





(c) Microphotographie à fort grossissement, montrant à la fois les cellules cylindriques (C) et les cellules muqueuses (M) à la partie supérieure de la glande, alors que les cellules de surface (S) sont surtout cylindriques et renferment peu de mucine.
(d) À la base des glandes, la population cellulaire est une combinaison de cellules souches indifférenciées (S), de cellules muqueuses (M), de cellules cylindriques (C) et de rares cellules endocrines (E) peu colorées.

On trouve d'autres cellules épithéliales adjacentes aux amas de tissu lymphoïde dans le chorion. Ce sont des cellules cubiques ou cylindriques très serrées ayant un rapport nucléo-cytoplasmique assez élevé et ne contenant pas de mucine. Ces cellules sont semblables aux cellules M associées au tissu lymphoïde de l'intestin grêle.

Les cellules cylindriques sont les cellules épithéliales les plus répandues dans le gros intestin. Elles sont étroites et élancées et semblent être en minorité parce qu'elles sont comprimées entre les cellules caliciformes, beaucoup plus grosses. Leur apex porte un plateau strié et on sait qu'elles peuvent sécréter un polysaccharide neutre, peut-être le glycocalyx.

Les cellules cylindriques sont censées remplir la fonction d'absorption de l'eau et des sels du côlon. Elles ne possèdent pas d'enzymes dans leur plateau strié et par conséquent ne jouent aucun rôle dans la dégradation/digestion. Elles présentent des espaces intercellulaires latéraux importants, ce qui évoque le transport actif de liquides. De plus, elles portent de nombreuses ATPases Na^+ et K^+ dans leurs membranes latérales.

Les **cellules caliciformes** possèdent un grand nombre de granules de mucine, responsables de l'aspect arrondi du cytoplasme, ce qui leur a valu leur appellation.

Les vacuoles de mucine sont plus grosses dans le côlon sigmoïde et le rectum que dans le caecum et le côlon ascendant, et il semble exister une différence entre les types de mucine sécrétés. La mucine du côlon et du rectum est très sulfatée, tandis que celle du caecum et du côlon ascendant l'est moins et contient des radicaux d'acides sialiques.

A mesure que les cellules caliciformes approchent de la surface du gros intestin, elles commencent à libérer leur mucus tout en continuant leur migration ascendante pour s'intégrer à l'épithélium de revêtement, principalement composé de cellules cylindriques.

Les cellules souches sont les précurseurs des autres types cellulaires.

Les cellules souches sont des précurseurs d'autres types de cellules et sont logées à la base des invaginations tubulaires. Elles évoluent en cellules caliciformes ou cylindriques, ou en cellules endocrines coliques.

Les cellules endocrines sont relativement peu nombreuses dans le gros intestin et sont dispersées parmi les autres cellules.

Dans le gros intestin, les cellules endocrines se retrouvent particulièrement dans la moitié inférieure des invaginations tubulaires. Leur base est élargie et elles se rétrécissent vers l'apex où elles sont recouvertes de microvillosités. Leurs granules neuro-endocrines sont situés sous le noyau et peuvent parfois être observés comme de petits points éosinophiles sur les coupes d'inclusions en paraffine colorées à l'H.E.

Les méthodes immunocytochimiques ont montré que ces cellules contiennent nombre de substances telles que la chromogranine, la substance P, la somatostatine et le glucagon.

Le chorion du gros intestin est formé de collagène, de réticuline et de fibroblastes encastrés dans une matrice de glycosaminoglycanes.

On retrouve, immédiatement sous la membrane basale de l'épithélium de surface, une couche de collagène compacte.

Les cellules du chorion sont des lymphocytes (surtout T) et de rares polynucléaires éosinophiles. On retrouve aussi de petits follicules lymphoïdes (appartenant aux formations lymphoïdes associées au tube digestif, voir page 195), dont les plus gros traversent la musculaire muqueuse et pénètrent dans la sous-muqueuse. Des cellules renfermant des granules PAS positifs et appelées **muciphages** sont fréquentes, surtout au niveau du rectum.

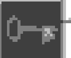
La musculaire muqueuse est formée de deux couches de muscle lisse.

La musculaire muqueuse du gros intestin est constituée d'une couche interne circulaire et d'une couche externe longitudinale, qui ne se distinguent clairement cependant que lorsqu'elles sont anormalement épaissies. On trouve aussi des fibres élastiques.

La musculaire muqueuse est infiltrée de minces filaments nerveux issus du plexus sous-muqueux, qui se prolongent verticalement dans le chorion. L'innervation du côlon joue un rôle majeur dans le mégacôlon congénital (voir Fig. 11.47).

La musculeuse est à l'origine des principales forces de propulsion de la paroi intestinale.

La musculeuse du gros intestin est formée d'une couche musculaire circulaire interne et d'une couche longitudinale externe discontinue disposée en trois bandes, le **taenia coli**. Ces couches musculaires sont responsables de la propulsion du bol intestinal par le péristaltisme.



LE GROS INTESTIN

- la muqueuse est spécialisée dans l'absorption d'eau et de sels et dans la sécrétion de mucus ;
- la muqueuse se caractérise par la présence de longues glandes tubulaires droites, avec un épithélium contenant des cellules caliciformes et des cellules absorbantes ;
- la musculeuse comporte deux couches en relation avec le plexus mésentérique. La couche longitudinale externe est disposée en bandes serrées (taenia coli).

APPENDICE

L'appendice a la même structure de base que le gros intestin.

L'appendice est un diverticule tubulaire aveugle du caecum. Il mesure normalement 5 à 10 cm de long sur 0,8 cm de diamètre. Les dimensions varient selon les individus, mais le diamètre diminue avec l'âge, le maximum étant atteint entre 7 et 20 ans.

La paroi de l'appendice est formée d'une musculeuse avec une couche externe longitudinale et une couche interne circulaire, comme le reste du tube digestif. La sous-muqueuse contient des vaisseaux sanguins, des nerfs et des quantités variables de tissu lymphoïde.

Chez l'enfant, le chorion et la sous-muqueuse renferment un tissu lymphoïde abondant avec de gros follicules (Fig. 11.45a). Cette structure n'existe pas à la naissance ; elle colonise progressivement l'appendice au cours des dix premières années de la vie pour disparaître progressivement par la suite, de sorte que l'appendice normal de l'adulte ne contient plus que des traces de ce tissu (Fig. 11.45b).

A mesure que le tissu lymphoïde s'atrophie chez l'adulte, la sous-muqueuse s'enrichit en collagène et, chez le sujet âgé, la muqueuse elle-même devient parfois fibreuse, surtout vers l'extrémité de l'appendice.

L'épithélium de la muqueuse de l'appendice est de type colique.

La muqueuse de l'appendice est constituée de glandes tubulaires droites renfermant de grandes cellules absorbantes en colonnes, des cellules caliciformes sécrétant de la mucine et quelques cellules entéro-endocrines, surtout à la base des glandes. On retrouve les cellules entéro-endocrines dans la sous-muqueuse, en relation étroite avec les nerfs et les cellules ganglionnaires, particulièrement vers l'extrémité aveugle de l'appendice.

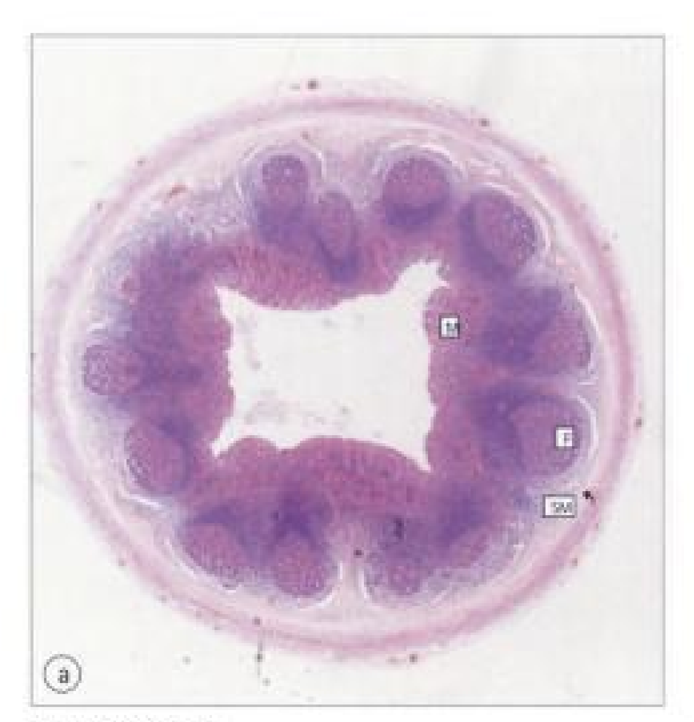




Fig. 11.45 Appendice.
ⓐ Coupe transversale de l'appendice d'un enfant de 10 ans, tapissé d'une muqueuse (M) de type colique où l'on remarque de gros follicules lymphoïdes (F) qui pénètrent dans la sous-muqueuse (SM).
ⓑ Coupe transversale de l'appendice d'un homme de 36 ans au même grossissement que ⓐ. Notez la réduction relative de taille et la disparition virtuelle des follicules (F).

www.doc-dz.com



AFFECTIONS DU GROS INTESTIN

Le côlon et le rectum sont sujets à diverses affections dont plusieurs sont transitoires et résultent d'excès alimentaires comme la diarrhée qui suit l'ingestion de fortes quantités de bière ! Les trois principales maladies de longue durée sont :

- le **cancer** de l'épithélium du gros intestin ;
- la **diverticulose**, dans laquelle une augmentation de la pression dans la lumière intestinale force la muqueuse à faire protrusion à travers la musculeuse ;
- la **rectocolite hémorragique**, maladie ulcéreuse grave de la muqueuse colique.

Rectolite hémorragique

C'est une maladie d'étiologie inconnue dans laquelle il existe une perte étendue de muqueuse colique avec ulcération et destruction de l'épithélium absorbant (Fig. 11.46).

L'atteinte muqueuse empêche la résorption d'eau du contenu du côlon et les selles solides normales font place à une diarrhée aqueuse importante dont la composition et la texture sont semblables à celles du contenu de l'iléon. La destruction de la muqueuse entraîne aussi des hémorragies, de sorte que la diarrhée aqueuse est souvent mêlée de sang.

Mégacôlon congénital (Maladie de Hirschsprung)

Chez le nourrisson et l'enfant, l'affection la plus importante du gros intestin est le mégacôlon congénital qui empêche la défécation parce qu'un segment de la partie inférieure du rectum est totalement dépourvu de cellules ganglionnaires dans les couches sous-muqueuse et musculaire. L'innervation normale est décrite page 196 et illustrée à la figure 11.27.

Le segment affecté demeure fermé et l'abdomen de l'enfant se gonfle. Une perforation fatale est à craindre en l'absence de traitement.

Cette anomalie touche principalement la partie inférieure du rectum mais le segment atteint est parfois plus important, touchant une bonne partie du côlon distal.

Le diagnostic est posé par la biopsie rectale qui révèle l'absence de cellules ganglionnaires sous-muqueuses. Un trait caractéristique est l'hypertrophie des filaments nerveux dans la musculaire muqueuse, la sous-muqueuse et le chorion (Fig. 11.47).

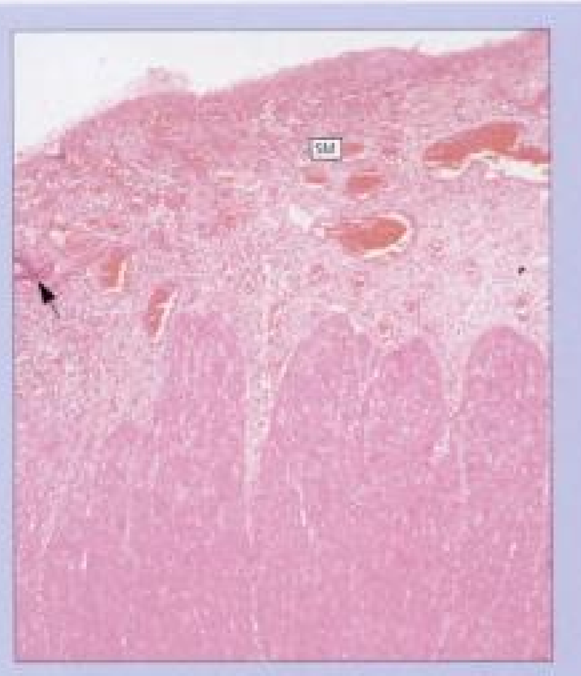


Fig. 11.46 Rectocolite hémorragique.
Paroi du côlon sigmoïde chez un malade atteint de rectocolite hémorragique. Notez la destruction totale de la muqueuse et d'une partie de la sous-muqueuse (SM) ; il ne reste que quelques rares fragments d'épithélium absorbant et sécréteur de mucus (flèche).

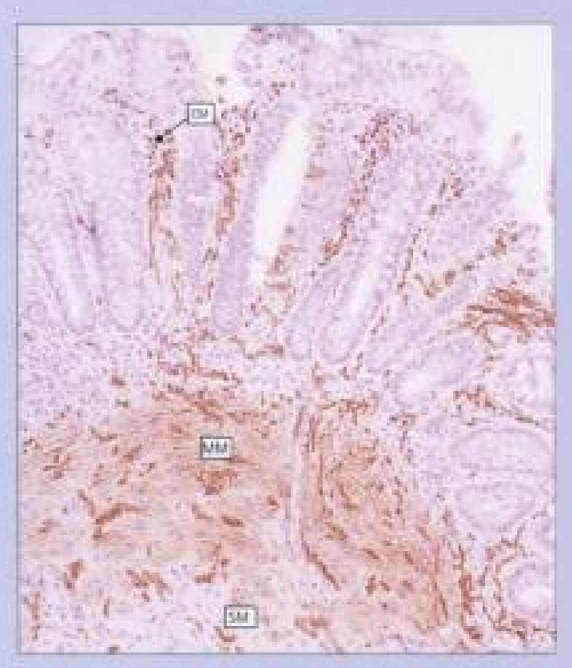


Fig. 11.47 Mégacôlon congénital (maladie de Hirschsprung).
Filaments nerveux hypertrophiés dans le chorion muqueux (CM), la musculaire muqueuse (MM) et la sous-muqueuse (SM).
Cette biopsie rectale d'un enfant atteint de mégacôlon congénital a été colorée par une méthode histochimique à la cholinestérase.



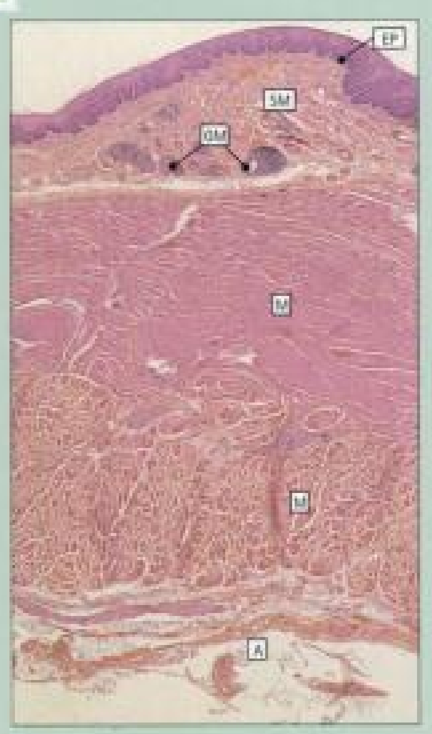


Fig. 11.48 Œsophage.
Cette microphotographie à faible grossissement montre l'épithélium pavimenteux (EP) du tiers inférieur de l'œsophage et la sous-muqueuse (SM) avec ses glandes muqueuses (GM) entourées d'une importante infiltration lymphocytaire.
A ce niveau de l'œsophage, la musculeuse (M) est entièrement constituée de muscle lisse. Plus haut, on trouve une quantité modérée de muscle strié.
La couche adventitielle externe (A) contient du tissu adipeux et de nombreux nerfs et vaisseaux sanguins.

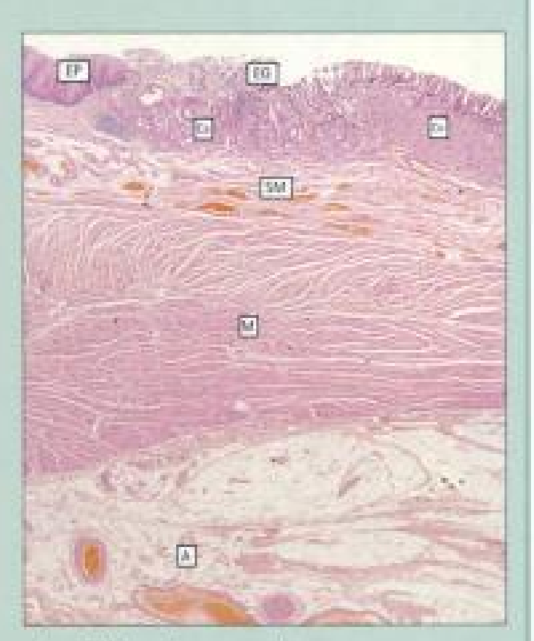


Fig. 11.49 Jonction œso-gastrique.
Jonction entre l'épithélium pavimenteux (EP) du bas œsophage et l'épithélium glandulaire de l'estomac (EG). On peut voir deux modèles de muqueuse gastrique, celle qui est la plus proche de l'épithélium pavimenteux de l'œsophage étant de type " cardia " (Ca, voir Fig. 11.34a) et formant dans ce cas une zone étroite en avant de la muqueuse de type " corps " (Co, voir Fig. 11.34b et c).
Dans cette région la sous-muqueuse (SM) est très vascularisée, tout comme la couche adventitielle (A).
La distinction des couches musculaires (M) en couches circulaire et longitudinale devient impossible dans cette région œso-gastrique.

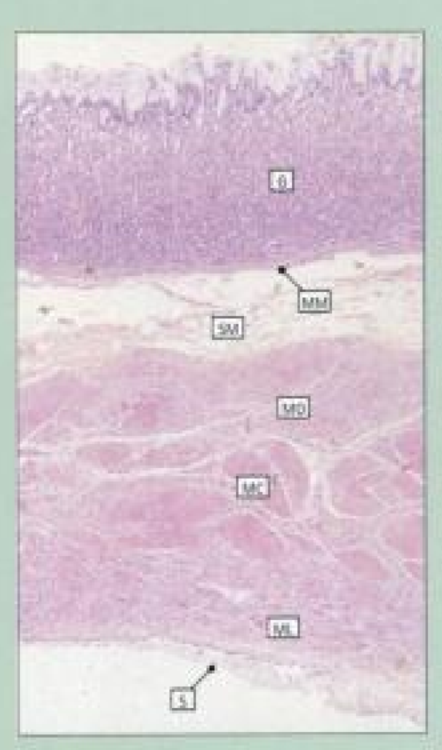


Fig. 11.50 Paroi gastrique.
Paroi du corps de l'estomac.
La muqueuse est épaisse et riche en glandes (G, voir Fig. 11.22 et 11.34) .La musculaire muqueuse (MM) sépare l'épithélium d'une sous-muqueuse (SM) de texture lâche.
Les trois couches musculaires, fréquemment observables dans l'estomac, sont évidentes. On voit une couche interne oblique (MO), une couche moyenne circulaire (MC) et une couche externe longitudinale (ML).
L'estomac repose dans la cavité péritonéale et sa couche externe est donc une séreuse (S) tapissée de cellules mésothéliales.



1. DANS LA CAVITÉ BUCCALE
   (a) la surface des deux-tiers antérieurs de la langue est hérissée de protrusions appelées papilles
   (b) les bourgeons du goût se trouvent à la base des papilles caliciformes et dans les papilles fongiformes
   (c) le muscle de la langue est constitué d'un réseau entrelacé complexe de fibres musculaires lisses
   (d) le ligament alvéolo-dentaire maintient les dents dans les cavités alvéolaires de la mandibule et du maxillaire supérieur
   (e) le plancher de la bouche est tapissé d'un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisant
2. LES GLANDES SALIVAIRES
   (a) sécrètent une solution aqueuse contenant de l'amylase et du lysozyme
   (b) les glandes sous-maxillaires contiennent un mélange de cellules séreuses et muqueuses
   (c) les glandes parotides sont constituées de cellules sécrétant du mucus
   (d) les glandes salivaires possèdent des canaux striés bordés de cellules à pompes ioniques
   (e) les glandes salivaires se trouvent à la face interne des lèvres et dans la sous-muqueuse de la face dorsale de la langue
3. DANS L'ESTOMAC
   (a) l'acide est produit par les cellules principales (cellules à pepsinogène)
   (b) les cellules productrices d'enzymes sécrètent du pepsinogène
   (c) la muqueuse du corps de l'estomac est caractérisée par la présence de longue glandes tubulaires droites contenant des cellules productrices d'acide, des cellules sécrétant des enzymes, des cellules muqueuses et des cellules neuro-endocrines
   (d) la muqueuse pylorique ne possède que quelques cellules productrices d'acide par rapport à la muqueuse du corps de l'estomac
   (e) les cellules entéro-endocrines sécrétant la gastrine se localisent principalement dans la région du cardia
4. DANS L'INTESTIN GRÊLE
   (a) les villosités apparaissent macroscopiquement comme de grandes expansions disposées de façon circulaire autour de la lumière
   (b) les entérocytes possèdent des microvillosités superficielles bien développées formant le plateau strié
   (c) les cellules de Paneth sont de grandes cellules vacuolisées faiblement colorées et se trouvent principalement au niveau de la zone du collet des cryptes intestinales
   (d) les glandes de Brünner sont des glandes séreuses retouvées dans le duodénum
   (e) toutes les cellules épithéliales de la muqueuse dérivent de cellules souches communes localisées dans les cryptes

12. Foie

INTRODUCTION

Le foie joue le rôle d'une vaste usine chimique, synthétisant de grosses molécules complexes à partir de substances de faible poids moléculaire que lui amène le sang, en particulier des substances absorbées par l'intestin et véhiculées par le système porte. Le foie dégrade aussi les substances toxiques qui lui parviennent par l'artère hépatique et synthétise la bile qui est transportée par un système de canaux (voies biliaires) au duodénum.

Toutes les fonctions biochimiques du foie sont accomplies par la cellule épithéliale du parenchyme hépatique, l'hépatocyte, et dépendent d'inter-relations complexes entre :

- la vascularisation (artère hépatique et branches de la veine porte, capillaires sinusoïdes et veines sus-hépatiques) ;
- les hépatocytes ;
- le système de drainage de la bile (canalicules et voies biliaires intra-hépatiques, Fig. 12.1).

VASCULARISATION DU FOIE

Le foie reçoit le sang de deux vaisseaux, l'artère hépatique et la veine porte.

L'artère hépatique commune approvisionne le foie en sang oxygéné provenant des branches du tronc coeliaque issu de l'aorte. En pénétrant dans le foie, elle se divise en branches progressivement plus petites.

La veine porte hépatique transporte le sang du tractus digestif et de la rate au foie. Le sang du tractus digestif est riche en acides aminés, en lipides et en glucides absorbés par l'intestin ; celui de la rate est riche en produits de dégradation de l'hémoglobine.

Après son entrée dans le foie par le hile, la veine porte se divise en veines plus petites qui se ramifient à nouveau jusqu'au niveau des veinules portes hépatiques.

Dans le foie, les deux circulations afférentes (artère hépatique et veine porte) libèrent leur sang dans un système commun de petits conduits vasculaires, les capillaires sinusoïdes (Fig. 12.2), qui sont en contact intime avec les hépatocytes.

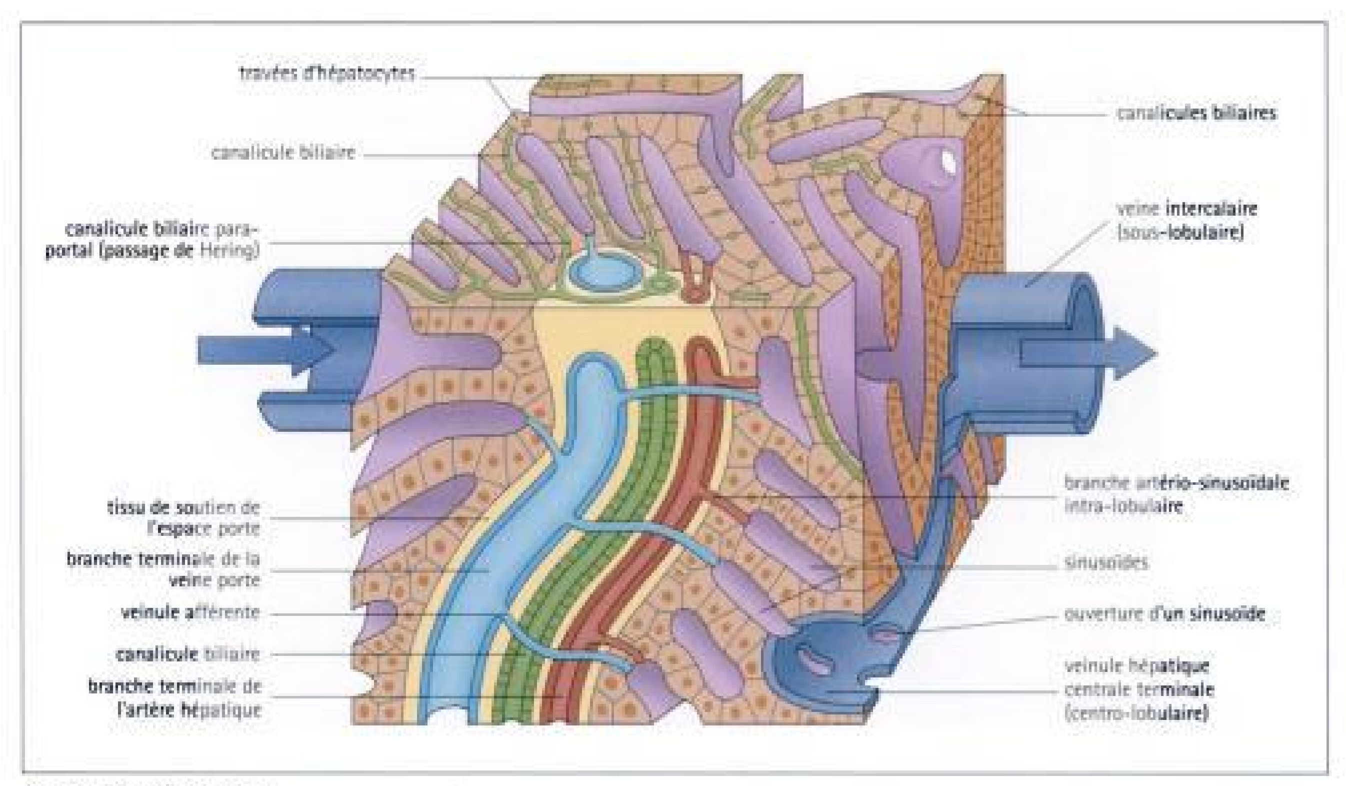


Fig. 12.1 Architecture du foie.
Les hépatocytes sont disposés en travées entre lesquelles se trouvent les sinusoïdes où circule le sang amené par les artérioles hépatiques et les veinules portes. Le sang du sinusoïde se déverse dans une veinule hépatique centrale terminale (centrolobulaire) qui elle-même se déverse dans une veine intercalaire. La bile produite par les hépatocytes entre dans d'étroits canalicules qui se déversent dans de petits canaux biliaires qui cheminent avec l'artériole hépatique et la veinule porte.

HÉPATOCYTES

La cellule hépatique fonctionnelle est l'hépatocyte. Les cellules du foie ou hépatocytes sont intimement associées à la charpente des sinusoïdes.

Les hépatocytes sont des cellules polyédriques polarisées, avec trois types identifiables de surface (voir page 219). Comme on peut s'y attendre de cellules aussi actives métaboliquement, leur cytoplasme est bourré d'une grande variété d'organites.

Les noyaux sont volumineux, sphériques et centraux et renferment des paquets de chromatine et un nucléole bien visible. De nombreuses cellules ont deux noyaux qui sont souvent polyploïdes ; progressivement avec l'âge, se développent des noyaux tétraploïdes.

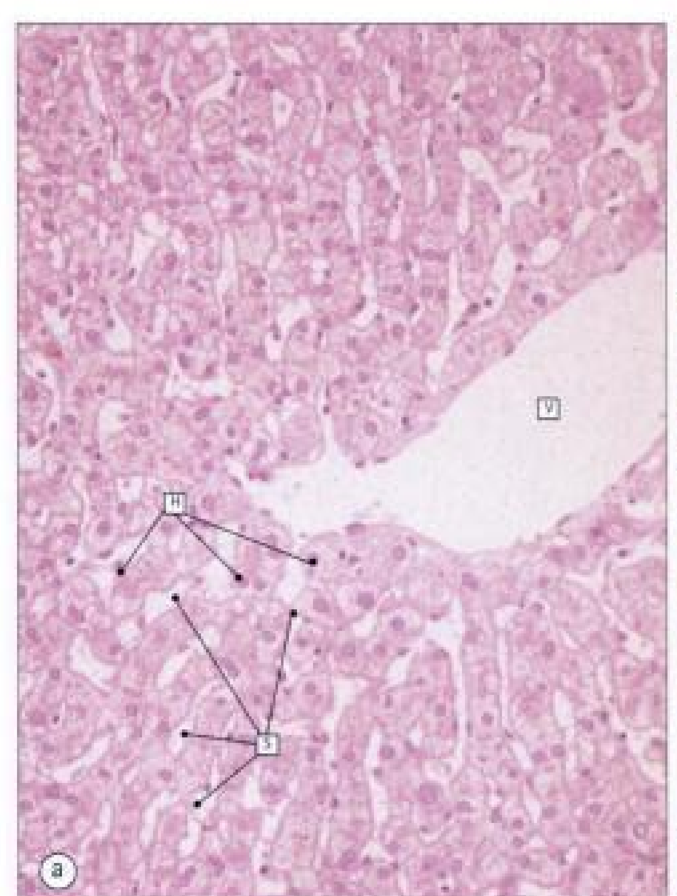
L'appareil de Golgi est développé et actif ou petit et multiple. Il s'observe surtout près du noyau avec une extension située près de la surface canaliculaire .

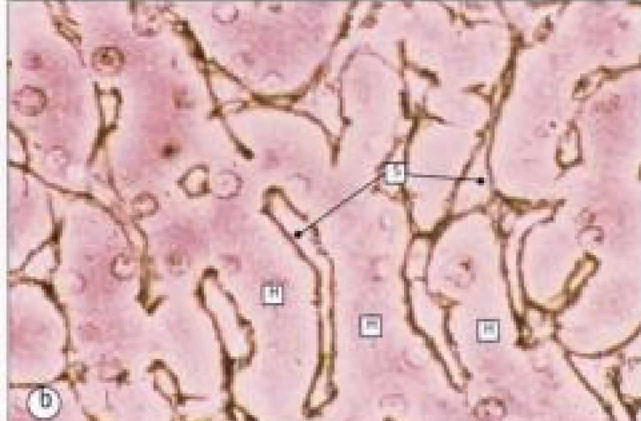
Les vésicules et tubules de l'abondant réticulum endoplasmique lisse et rugueux font suite à l'appareil de Golgi. On observe beaucoup de ribosomes libres dans le cytosol, de même que de grosses particules de glycogène et quelques gouttelettes de lipides, le glycogène étant souvent étroitement associé au réticulum lisse.

Les lysosomes (voir page 21), de taille variable, sont nombreux, certains contenant de la lipofuscine et des lipoprotéines en lamelles. Ils sont particulièrement volumineux et nombreux près de la surface canaliculaire.

Les peroxysomes (voir page 22) sont généralement de 200 à 300 par cellule.

Les mitochondries sont aussi abondantes (plus de 1000 par cellule) et dispersées au hasard. Cette abondance confère au cytoplasme son aspect éosinophile granuleux sur des coupes d'inclusion en paraffine colorées à l'H.E.





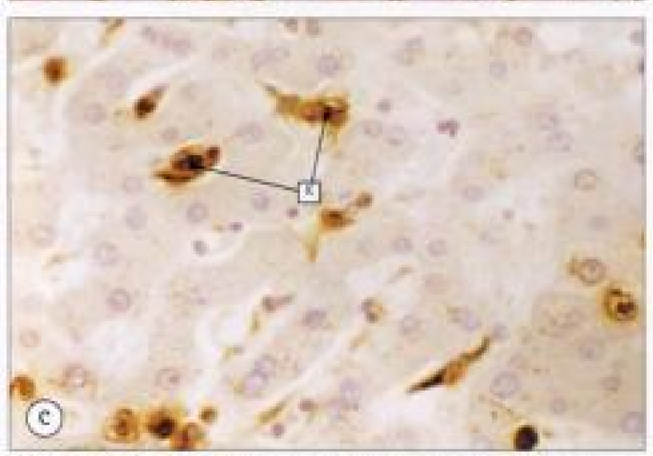
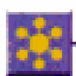


Fig. 12.3 Capillaires sinusoïdes hépatiques.
ⓐ Le fort grossissement permet de voir la relation entre les sinusoïdes (S) et les hépatocytes (H) cubiques. Remarquez la veinule hépatique terminale (V).
ⓑ Foie coloré pour mettre en évidence les fibres de réticuline (noir) qui courent dans les espaces de Disse, entre la surface des hépatocytes et les cellules endothéliales qui bordent les sinusoïdes (voir Fig. 12.4c et d). Cette méthode délimite le contour des sinusoïdes (S) et des travées d'hépatocytes (H). Elle est utilisée pour le diagnostic histologique de maladies hépatiques sur de petits échantillons biopsiques de tissu hépatique prélevés à l'aiguille (voir Fig. 1.1).
ⓒ Préparation à l'immunoperoxydase (mettant en évidence le lysozyme) montrant quelques cellules macrophagiques de Kupffer (K) dans la paroi du sinusoïde.

Hidden page



LE CONCEPT DU LOBULE

Controverse lobule/acinus et hétérogénéité des hépatocytes

Le modèle lobulaire a résisté au temps. Néanmoins, récemment, on a proposé de considérer la structure hépatique sur la base d'une autre unité structurale, l'acinus (Fig. 12.7). Cette théorie est fondée sur des observations faites sur la microcirculation hépatique. Le concept d'acinus est focalisé sur l'apport sanguin. Un des côtés de l'hexagone que forme le lobule devient alors la diagonale courte du losange que dessine l'acinus.

L'organisation architecturale du foie est immuable, les concepts de lobule et d'acinus n'étant que des façons différentes de se représenter cette structure. Chez l'homme, ni l'un ni l'autre n'ont des contours bien définis mais la plupart de la nomenclature utilisée pour la description des processus pathologiques (par exemple : nécrose centro-lobulaire, inflammation de la lame limitante) repose sur le concept lobulaire.

Dans ces deux concepts, on retrouve la notion d'«inégalité» des hépatocytes (hétérogénéité). Les différences liées à la distance par rapport à l'irrigation artérielle ont été développées plus haut. Il existe d'autres différences fonctionnelles et ultrastructurales. Par exemple, la régulation de l'écoulement de la bile est principalement le fait des hépatocytes périportaux à l'état physiologique, les hépatocytes centro-lobulaires ne subissant l'accumulation de bile qu'en cas de syndrome rétentionnel.

De plus, les hépatocytes centro-lobulaires contiennent des enzymes d'estérification alors que les hépatocytes périportaux contiennent plutôt des enzymes d'oxydation. Il existe probablement de nombreuses différences dans le contenu enzymatique des hépatocytes, correspondant à des fonctions différentes.

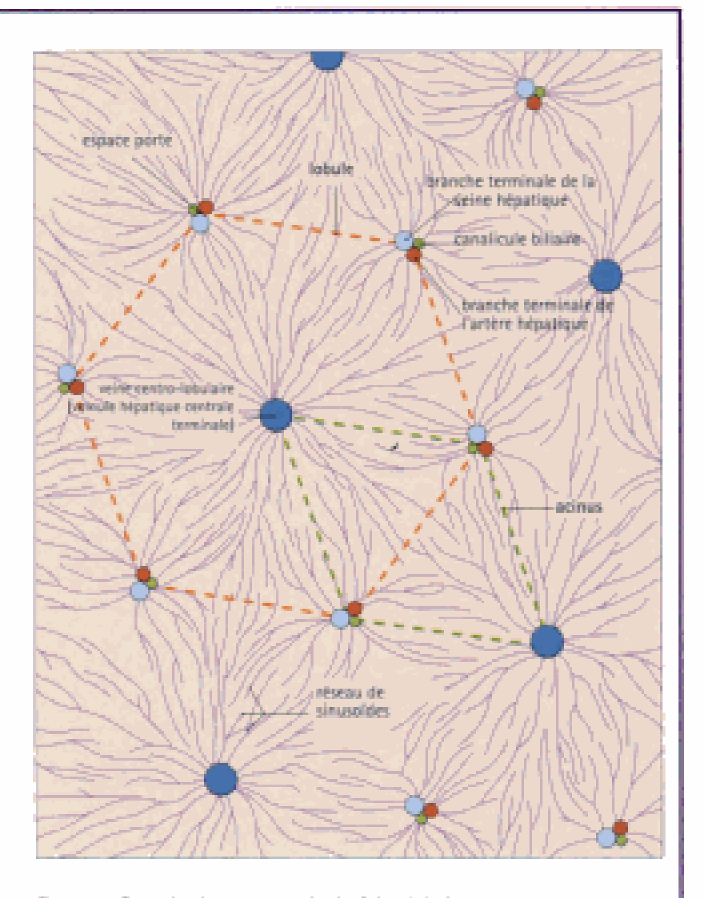


Fig. 12.7 Organisation structurale du foie : lobule et acinus.
Schéma de la structure du foie et des relations entre vaisseaux et canaux biliaires de l'espace porte, capillaires sinusoïdes et veines centro-lobulaires. Les concepts de lobule et d'acinus (voir Fig. 12.12) sont en surimpression.

Hidden page



CALCULS BILIAIRES

Les calculs biliaires (dans la vésicule ou l'arbre biliaire) se forment lorsque des concrétions solides de bile constituent un noyau pour le dépôt de sels de calcium. Si les petits calculs sont généralement asymptômatiques, les plus gros peuvent provoquer un ictère par rétention ou une cholécystite.

Ictère par rétention.
L'ictère par rétention résulte du blocage d'un canal biliaire, par exemple par un calcul excrété par la vésicule biliaire et qui reste accroché dans le cholédoque.
Le blocage du canal empêche le passage de la bile vers le duodénum. Il en résulte :

- une accumulation de bile dans l'arbre biliaire proximal, les canaux intra-hépatiques et finalement les canalicules ;
- un passage de la bile des canalicules dans les capillaires sinusoïdes puis dans le courant sanguin, ce qui provoque un ictère ;
- un défaut du catabolisme intestinal des graisses par manque d'acides biliaires émulsifiants ;
- des selles pâles, la couleur normale des selles étant liée à la bile et à ses produits de dégradataion.

Cholécystite.
Les calculs peuvent se bloquer dans le canal cystique (Fig. 12.11a) et arrêter l'écoulement de la bile à cet endroit, ce qui fait apparaître un tableau de cholécystite chronique (Fig. 12.11b) :

- la vésicule biliaire se contracte plus fortement pour tenter d'éliminer l'obstruction et par conséquent sa paroi musculaire s'épaissit ;
- la pression intra-vésiculaire élevée dans la lumière de la vésicule repousse des poches de muqueuse à l'intérieur des couches musculaires (sinus de Rokitansky – Aschoff) ;
- la stase biliaire dans la vésicule prédispose à l'infection et les épisodes de douleur et de fièvre sont fréquents.



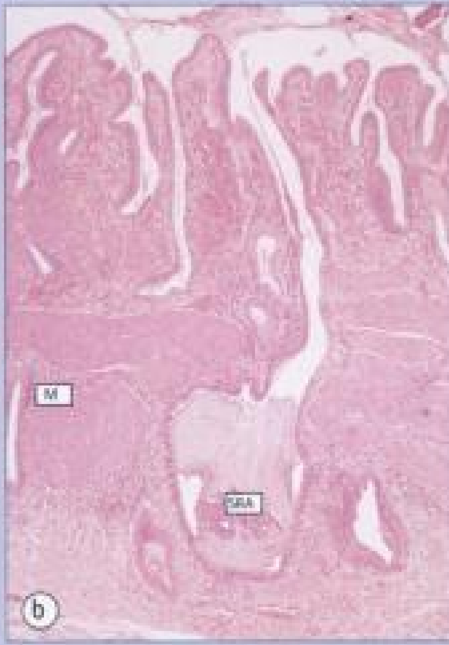


Fig. 12.11 Maladies biliaires obstructives.
ⓐ Photographie d'une vésicule biliaire très hypertrophiée avec un calcul (CB) bloqué à la sortie de la vésicule, près du canal cystique. L'empêchement de l'excrétion bilaire a entraîné une stase et une infection qui expliquent la muqueuse rouge enflammée (flèche).
ⓑ Vesicule biliaire chroniquement obstruée. La couche musculaire (M) est épaissie par hypertrophie et une poche de muqueuse tapissée de son epithélium (sinus de Rokitansky – Aschoff, SRA) la traverse. Comparez avec la figure 12.10a



ARBRE BILIAIRE

- la bile est fabriquée par les hépatocytes à partir des produits de dégradation de l'hémoglobine ;
- la bile circule successivement, à partir de la face canaliculaire des hépatocytes, dans les canalicules biliaires, les canaux biliaires des espaces portes, les canaux trabéculaires, les canaux biliaires intra-hépatiques, les canaux lobaires, le canal hépatique commun ;
- la bile est concentrée dans la vésicule biliaire grâce à l'extraction d'eau par un épithélium d'absorption ; elle y est ensuite stockée ;
- la bile concentrée est expulsée de la vésicule biliaire, par contraction du muscle lisse pariétal, dans le canal cholédoque, avant de se déverser dans la lumière duodénale.



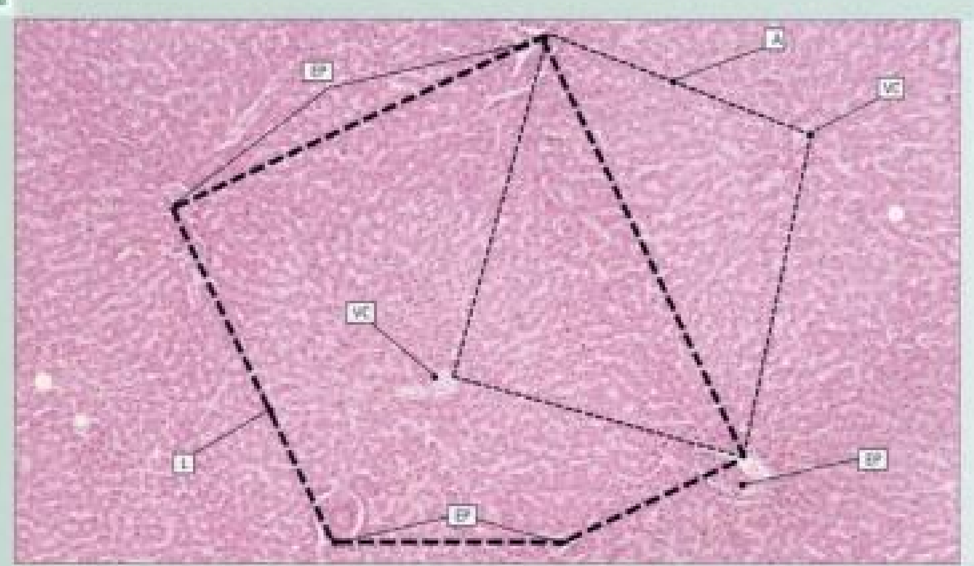


Fig. 12.12 Organisation structurale du foie.
Microphotographie à faible grossissement montrant l'organisation générale du foie. Remarquez les veinules centro-lobulaires (VC), les espaces portes (EP) et les lames hépatocytaires qui assurent la connexion. Les concepts de lobule (L) et d'acinus (A) sont illustrés en pointillés (voir Fig. 12.7).

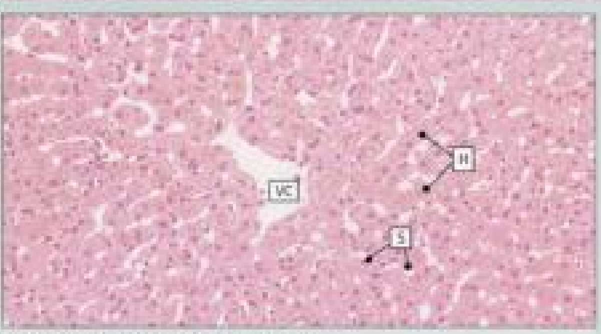


Fig. 12.13 Sinusoïdes et hépatocytes.
Capillaires sinusoïdes (S) circulant entre les lames hépatocytaires (H) dans leur trajet vers la veine centro-lobulaire (VC).

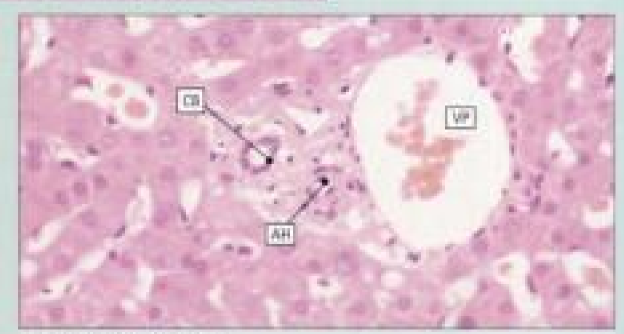


Fig. 12.14 Espace porte.
Les espaces portes sont formés d'un canalicule biliaire (CB), d'une branche terminale de l'artère hépatique (AH) et d'une branche terminale de la veine porte (VP), au sein d'un tissu de soutien.

?

1. LE SANG PÉNÉTRANT DANS LE FOIE PAR LA VEINE PORTE HÉPATIQUE
(a) est fortement oxygéné
(b) contient des produits de dégradation d'aliments absorbés au niveau de l'intestin grêle
(c) contient des produits de dégradation de l'hémoglobine d'origine splénique
(d) rejoint les sinusoïdes hépatiques
(e) contient de la bile produite par les hépatocytes à partir de la dégradation de métabolites

2. DANS LE CONCEPT DE LOBULE HÉPATIQUE
(a) la branche terminale de la veine porte est au centre du lobule
(b) les espaces portes sont situés à la périphérie du lobule
(c) le sang circule de la périphérie vers le centre du lobule
(d) la bile s'écoule des hépatocytes vers le centre du lobule
(e) les hépatocytes de la lame limitante se trouvent à la périphérie du lobule

3. LA BILE
(a) est un produit de dégradation de l'hémoglobine dans le foie
(b) est stockée et concentrée dans la vésicule biliaire
(c) s'accumule dans le foie et le sang lorsque le canal cholédoque est bloqué
(d) se déverse dans le duodénum au niveau de la papille duodénale (ampoule de Vater)
(e) est de nature acide et renforce les effets de l'acidité gastrique dans la digestion

4. LES HÉPATOCYTES
(a) sont riches en peroxysomes
(b) possèdent une face canaliculaire impliquée dans la sécrétion biliaire
(c) sont séparés de l'endothélium des sinusoïdes par l'espace de Disse
(d) contiennent du glycogène
(e) reposent sur une charpente de réticuline

Hidden page

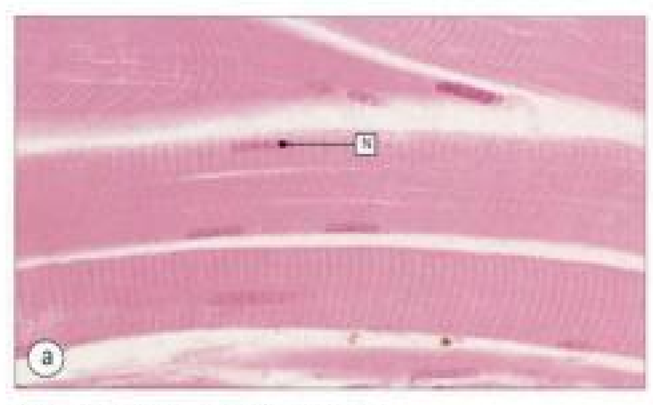
Un muscle est constitué de multiples cellules (fibres) musculaires.

Une fibre musculaire est constituée d'un grand nombre de myofibrilles entourées d'une membrane plasmique appelée sarcolemme (voir Fig. 5.2 et Fig. 13.2).

Typiquement, chaque cellule musculaire est extrêmement longue (jusqu'à 10 cm de long), d'où l'appellation de fibre musculaire squelettique préférée à celle de cellule.

De nombreuses fibres musculaires s'organisent ensemble pour constituer un muscle (Fig. 14.3).

Bien qu'allongées, les cellules musculaires ne s'étendent pas sur toute la longueur d'un muscle mais sont organisées en faisceaux se chevauchant, la force de transmission étant transmise par le biais des tissus de soutien.



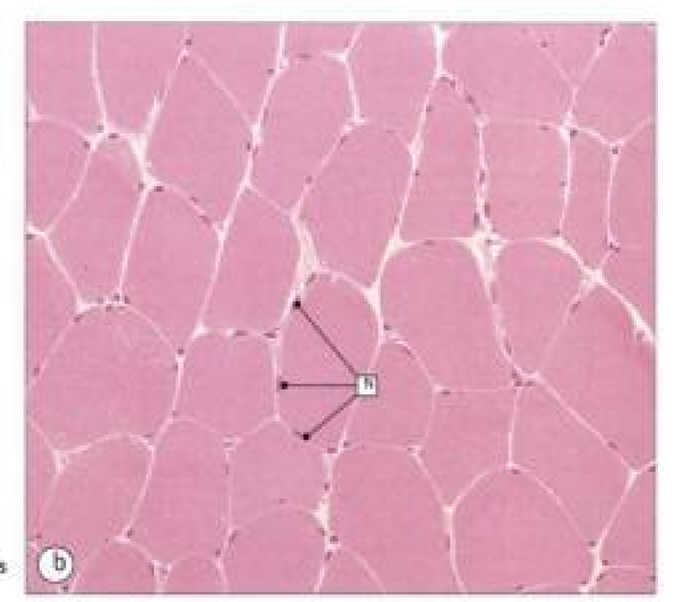


Fig. 13.2 Fibres musculaires squelettiques.
ⓐ Fibres musculaires squelettiques, en coupe longitudinale, montrant une striation transversale nette. Les bandes sombres sont appelées bandes A (anisotropes, c'est-à-dire biréfringentes en lumière polarisée), et les bandes claires bandes I (isotropes, c'est-à-dire sans interférence avec la lumière polarisée). Ces bandes correspondent à l'organisation des filaments épais et fins des myofibrilles (voir Fig. 5.2). Les noyaux (N) apparaissent comme des structures allongées situées juste sous la membrane cellulaire ; chaque fibre contient de nombreux noyaux.
ⓑ Fibres musculaires squelettiques, sur une coupe transversale à congélation, montrant des formes grossièrement hexagonales avec des faces aplaties, là où elles sont comprimées par les fibres adjacentes. Les noyaux (N) se profilent, petits et circulaires, à la périphérie de chaque fibre.
Les myofibrilles individuelles ne sont habituellement pas identifiables en microscopie optique.

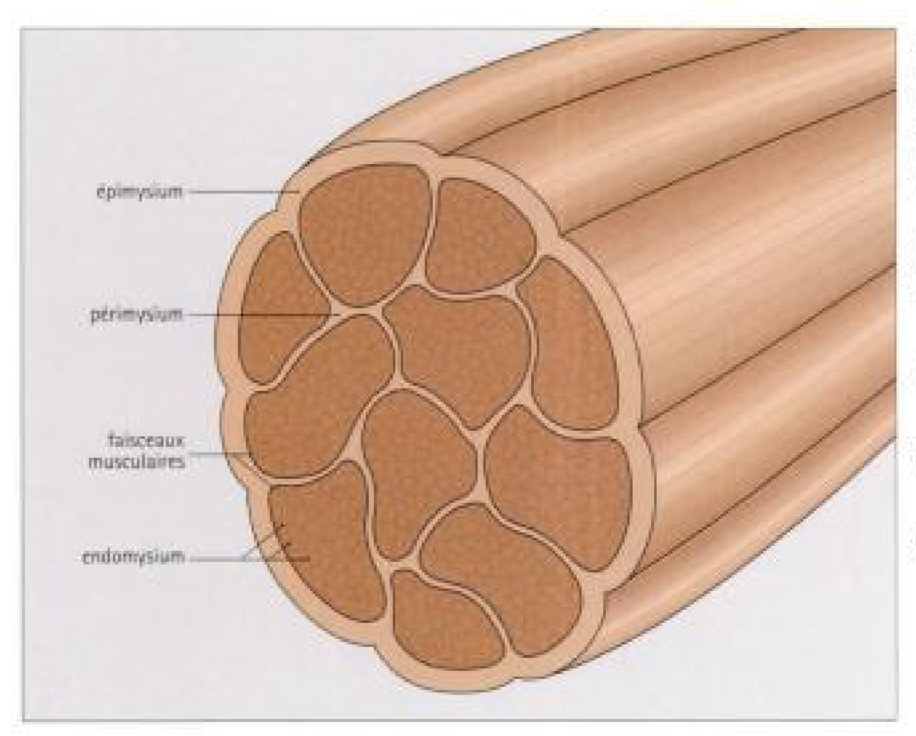


Fig. 13.3 Organisation des fibres musculaires en muscle.
Chaque fibre musculaire (voir Fig. 5.1) est entourée de l'endomysium, constitué de couches de lame externe identique à la membrane basale (voir page 56).
L'endomysium accroche les fibres musculaires les unes aux autres et contient à la fois des capillaires sanguins et des fibres nerveuses isolées.
Des groupes de fibres musculaires sont reunis par de fines lames de tissu de soutien, le périmysium, pour former des faisceaux.
Des vaisseaux sanguins et lymphatiques et des nerfs cheminent dans les tissus de soutien de l'endomysium.
Le muscle est composé de nombreux faisceaux qui sont entourés d'une couche épaisse de tissu de soutien de fibres de collagène, l'épimysium.

On distingue plusieurs types de fibres musculaires caractérisés par des propriétés physiques et métaboliques différentes.

On distingue différents types de muscles selon la structure de leurs fibres. Ces différences de structure expliquent leurs différentes propriétés physiologiques et métaboliques.

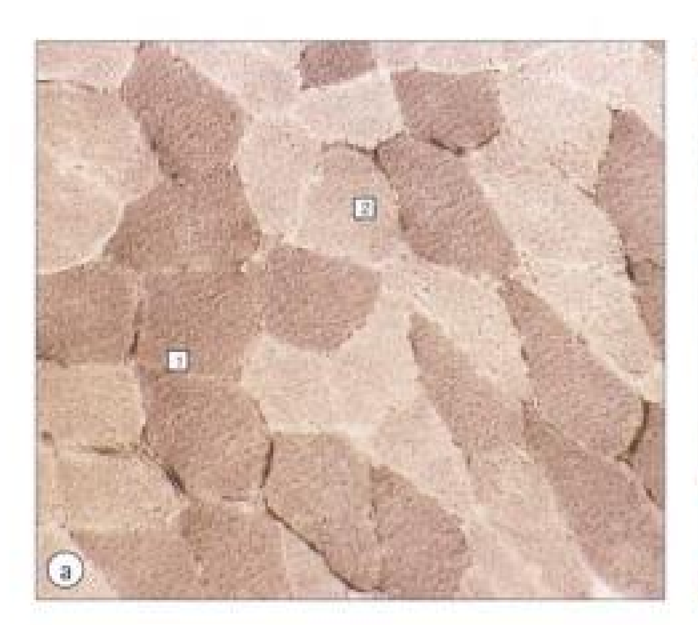
Chez l'animal et chez l'homme, il a été possible de définir plusieurs sous-types de fibres musculaires sur des critères macroscopiques, physiologiques, biochimiques et histologiques, mais il existe de nombreuses variations entre espèces.

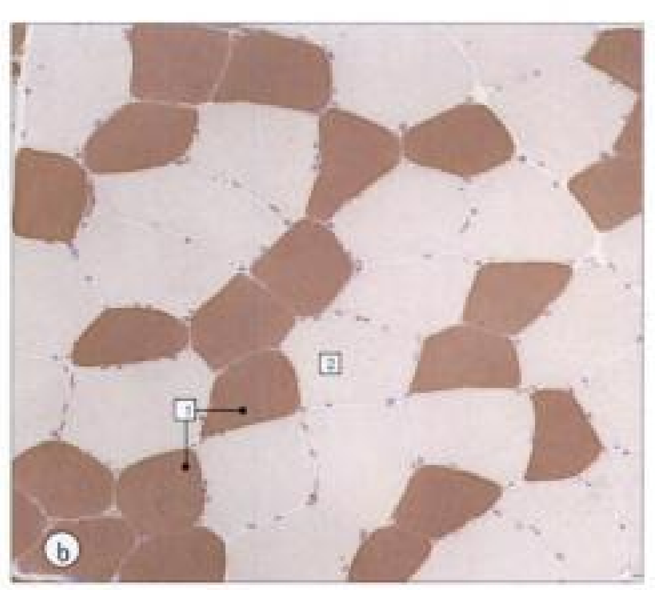
Les réactions histochimiques pour des enzymes spécifiques permettent de définir différents types de fibres. Il en existe deux principaux, les types 1 et 2, ce dernier étant subdivisé en sous-types 2A, 2B et 2C (Fig. 13.4). On pense que les fibres de type 2C sont la forme primitive des fibres de type 2, et qu'avec l'innervation adéquate, elles peuvent se transformer en fibres de type 2A ou 2B. De telles réactions histochimiques sont utilisées en routine pour l'étude du muscle pathologique et permettent le diagnostic histologique de certaines maladies musculaires.

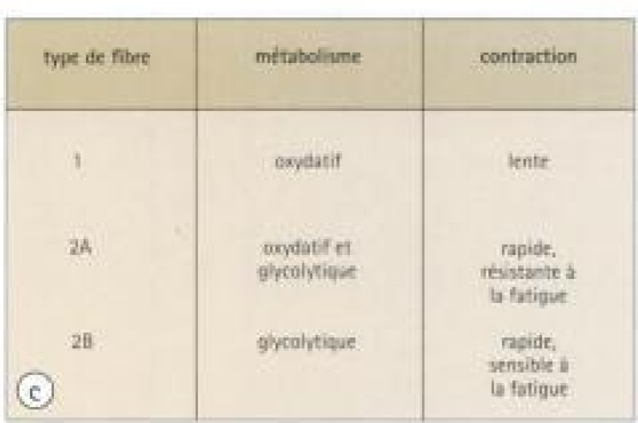
La réactivité histochimique peut aussi être corrélée avec d'autres propriétés fonctionnelles et biochimiques du muscle (Fig. 13.4c).

Tous les muscles n'ont pas la même proportion de fibres de type 1 et de type 2. En général, les muscles ayant un rôle de maintien postural (par exemple les muscles du mollet) ont une forte proportion de fibres de type 1, tandis que les muscles utilisés pour de courtes salves de contraction sont plus riches en fibres de type 2.

Chaque individu est génétiquement doté d'une proportion donnée de types de fibres dans des muscles définis ; cela influence les prouesses athlétiques de chacun, car l'entraînement ne modifie pas les proportions de types de fibres dans un muscle donné, mais simplement leur taille.

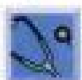






type de fibre	métabolisme	contraction
1	oxydatif	lente
2A	oxydatif et glycolytique	rapide, résistante à la fatigue
2B	glycolytique	rapide, sensible à la fatigue

Fig. 13.4 Types de fibres.
ⓐ Muscle en coupe transversale à congélation, préparé par une méthode histoenzymologique pour mettre en évidence la NADH-transférase qui indique une capacité oxydative. Il existe deux types principaux de fibres. Les fibres de type 1 (1), très actives, sont sombres, tandis que les fibres de type 2 (2) sont plus pâles du fait de leur faible activité.
ⓑ Muscle préparé pour une forme d'ATPase myofibrillaire à pH 4,2. Cette technique permet également de distinguer deux types de fibres. Les fibres de type 1 (1) sont sombres, avec un haut niveau d'activité, tandis que les fibres de type 2 (2), claires, sont peu actives. Notez que les fibres de type 1 et 2 se répartissent de façon aléatoire.
ⓒ Tableau détaillant les caractères physiologiques des différents types de fibres.



MALADIES DU MUSCLE

Plusieurs maladies du muscle ont été attribuées à des anomalies métaboliques ou structurales spécifiques (Fig. 13.5a).

La dystrophie musculaire de Duchenne (myopathie de Duchenne), maladie musculaire héréditaire la plus fréquente, atteint les garçons qui deviennent invalides. Incapables de marcher sans aide dès la jeune enfance, ces sujets développent progressivement une faiblesse musculaire, nécessitant l'utilisation d'un fauteuil roulant dès l'adolescence. Le décès survient habituellement au début de l'âge adulte.

Dans la dystrophie musculaire de Duchenne, l'anomalie est un défaut du gène codant pour une protéine appelée dystrophine (Fig. 13.5b). Cette protéine unit l'actine du cytosquelette musculaire à la lame externe, et son absence provoque une fragilité musculaire anormale.

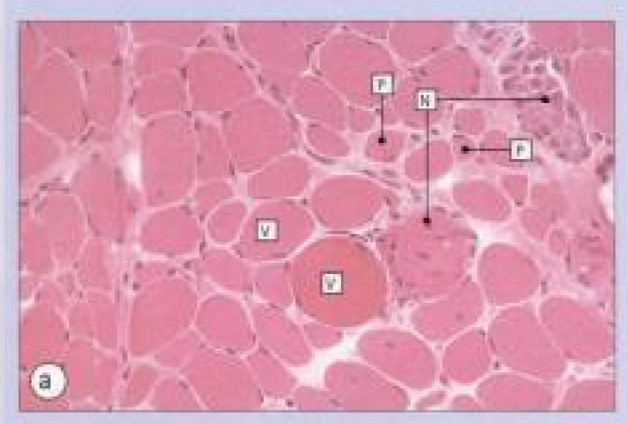




Fig. 13.5 Maladies du muscle.
(a) Coupe à congélation du muscle d'un enfant souffrant de dystrophie musculaire, affection primitive congénitale du muscle. Il existe une nette variation de diamètre des fibres, avec quelques fibres volumineuses (V) et quelques fibres anormalement petites (P). Quelques fibres sont nécrosées (N) et sont en train d'être résorbées par des cellules phagocytaires.
(b) Muscle squelettique normal préparé par une méthode immunocytochimique pour la dystrophine (colorée en brun), montrant sa localisation au niveau du sarcolemme. Cette protéine est absente dans la dystrophie musculaire de Duchenne.

Le muscle se caractérise par une riche vascularisation artérielle permettant de couvrir les hauts besoins énergétiques de la contraction.

De volumineuses artères traversent l'épimysium et se divisent en petites branches qui circulent dans les tissus de soutien périmysiaux (artères et veines périmysiales). Ces branches se terminent dans un vaste réseau capillaire, qui circule dans l'endomysium. Chaque fibre musculaire est associée à différents vaisseaux capillaires.

Les cellules musculaires adultes ne se divisent pas.

Toute augmentation de la demande sur un muscle, par exemple l'exercice physique, entraîne une augmentation de sa taille par augmentation de la taille des fibres musculaires elles-mêmes (hypertrophie).

Le remplacement des cellules musculaires squelettiques est cependant possible car il existe un pool de cellules souches inactives dans le muscle adulte : ce sont les cellules satellites, qui peuvent être stimulées pour se diviser à la suite d'une lésion. Ces cellules ne sont pas visibles en microscopie optique mais le sont en microscopie électronique (Fig. 13.6). Peu nombreuses, elles apparaissent comme des cellules fusiformes situées juste au-dessous de la lame externe d'une fibre musculaire.

On peut reconnaître histologiquement les fibres qui ont été régénérées pendant la vie adulte, à la suite d'une lésion musculaire, car elles contiennent souvent des noyaux en position centrale, alors que les noyaux des fibres normales sont périphériques.

Le muscle contient des récepteurs à l'étirement.

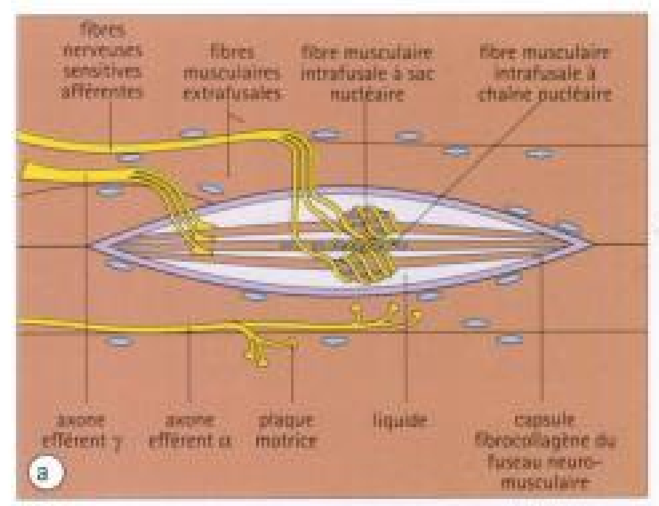
Il n'existe pas de récepteurs à la douleur dans le muscle squelettique, mais des récepteurs sensitifs à l'étirement qui font partie d'un système de rétro-contrôle pour maintenir le tonus musculaire (c'est l'arc réflexe spinal d'étirement).

Les fibres sensitives qui fournissent les informations sur la tension du muscle squelettique proviennent de deux sources :



Fig. 13.6 Cellules satellites.
Cellule satellite en microscopie électronique. Ces cellules sont petites, fusiformes, situées immédiatement sous la lame externe d'une fibre musculaire, et jouent le rôle de cellules souches dans le muscle adulte.

- des terminaisons nerveuses encapsulées répondant à l'étirement dans les tendons du muscle ;
- des terminaisons nerveuses spiralées (fibres afférentes sensitives), sensibles à l'étirement et à la tension, enroulées autour de fibres musculaires spécialisées contenues dans le fuseau neuro-musculaire, organe sensitif spécialisé (Fig. 13.7) Les fuseaux contrôlent le tonus et permettent la coordination musculaire.



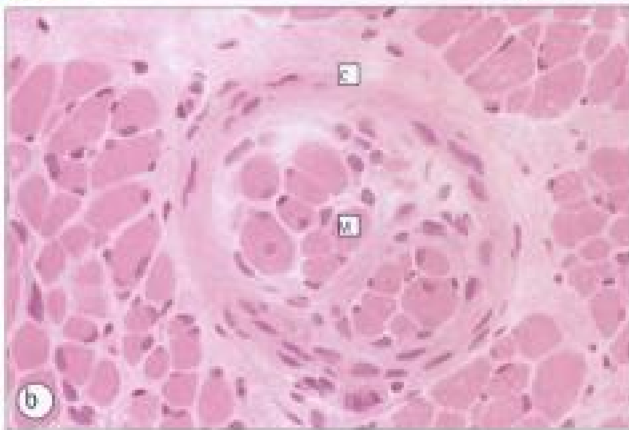


Fig. 13.7 Innervation sensitive du muscle squelettique.
ⓐ Innervation sensitive du muscle qui a deux origines : les terminaisons nerveuses encapsulées issues des tendons répondent à l'étirement, et les terminaisons nerveuses spiralées issues des fuseaux neuro-musculaires répondent à l'étirement et à la tension.

Le fuseau neuro-musculaire est constitué d'une capsule fusiforme de tissu fibreux (en continuité avec le périmysium) entourant un groupe de 8 à 15 fines fibres musculaires. Ces fibres sont appelées fibres intrafusales pour les distinguer des fibres musculaires squelettiques normales, (les fibres extrafusales).

On distingue deux types de fibres intrafusales : les fibres fusiformes, avec des agrégats centraux de noyaux (fibres à sac nucléaire), et les fibres de diamètre uniforme avec des noyaux dispersés (fibres à chaîne nucléaire).

Des axones spécialisés (motoneurones γ) innervent les fibres intrafusales et ajustent leur longueur en fonction du degré d'étirement du muscle qui est détecté par les terminaisons nerveuses spiralées. Les terminaisons nerveuses spiralées sont enroulées autour des fibres intrafusales et forment des fibres sensitives retournant à la moelle épinière.

ⓑ Coupe à congélation du muscle d'un enfant, montrant un fuseau neuro-musculaire, identifié par sa capsule fibreuse circulaire (C) et son contenu de fibres musculaires intrafusales (M).

Les nerfs moteurs du muscle se terminent en formant des plaques motrices.

De volumineux nerfs, contenant à la fois des fibres nerveuses motrices et sensitives, traversent l'épimysium des muscles et se divisent pour former des petits nerfs qui cheminent dans le périmysium.

Les nerfs périmysiaux sont également sensitivomoteurs. Les axones moteurs destinés à innerver le muscle squelettique (motoneurones α) se ramifient, traversent l'endomysium et se divisent pour innerver plusieurs fibres.

A l'extrémité des ramifications de chaque fibre nerveuse, l'axone se modifie pour former une plaque motrice, qui contrôle la contraction d'une fibre musculaire (Fig. 13.8).

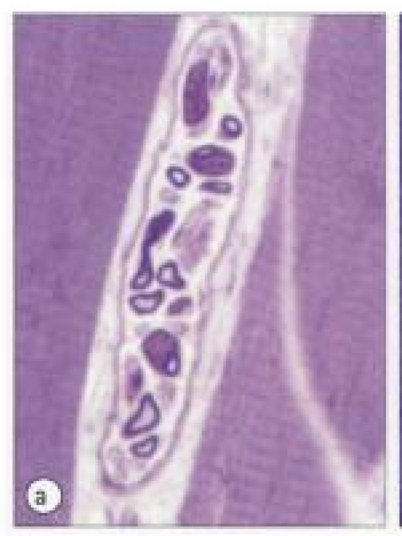
L'activation de l'axone moteur provoque la libération d'acétylcholine par exocytose à partir des granules de stockage. L'acétylcholine diffuse ensuite, traverse l'espace entre l'axone et la fibre musculaire, et interagit avec des récepteurs spécifiques membranaires pour dépolariser la fibre musculaire ; cela initie la contraction (voir page 68). L'acétylcholine sécrétée est rapidement inactivée par hydrolyse, réaction catalysée par une enzyme appelée acétylcholinestérase, liée à la membrane basale revêtant les replis du sarcolemme de la plaque motrice.

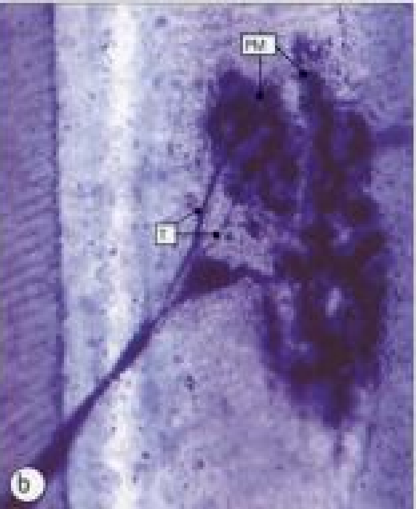
En plus des fibres nerveuses commandant les mouvements volontaires, des axones moteurs spécialisés (motoneurones γ) innervent les fibres musculaires du fuseau neuro-musculaire.

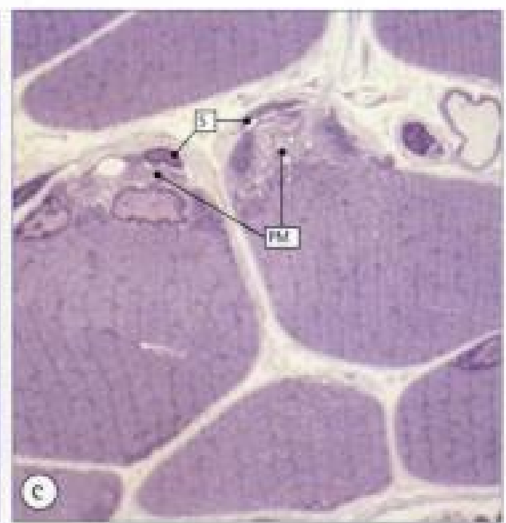


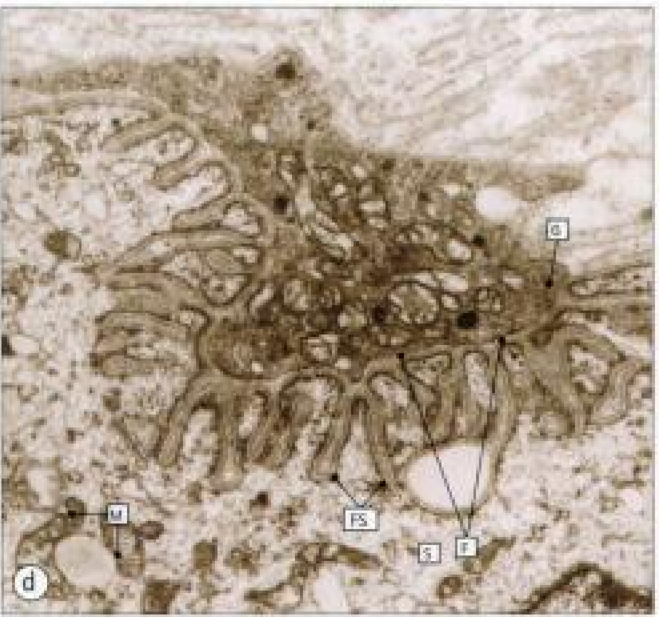
LES MUSCLES SQUELETTIQUES

- sont composés d'amas organisés de fibres musculaires striées (voir Chapitre 5) ;
- la plupart d'entre eux contient un mélange de différents types de fibres, en rapport avec leur fonction ;
- les fibres musculaires sont de type 1 (contraction lente), de type 2A (contraction rapide, résistante à la fatigue) ou de type 2B (contraction rapide, sensible à la fatigue) ;
- les fibres musculaires individuelles sont incapables de se régénérer par division cellulaire, mais une population quiescente de cellules souches, les cellules satellites, est capable de compenser en partie les pertes dues à une lésion musculaire, en donnant naissance à de nouvelles unités de cellules contractiles fonctionnelles ;
- les muscles squelettiques reçoivent des stimulations nerveuses par l'intermédiaire de plaques motrices, permettant leur fonction contractile et le maintien de leur structure.









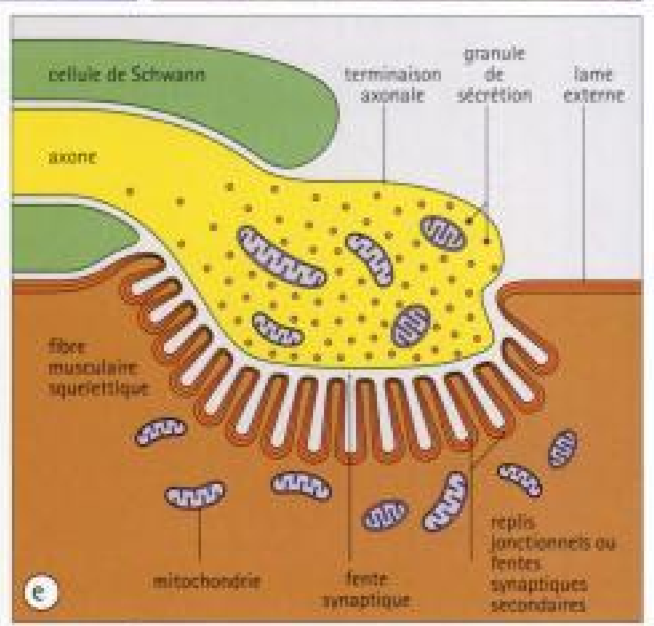


Fig. 13.8 Innervation motrice du muscle squelettique.

ⓐ Coupe semi-fine en résine de muscle squelettique, colorée au bleu de toluidine, montrant un petit nerf périmysial qui contient à la fois des fibres motrices (efférentes) et sensitives (afférentes).

ⓑ Préparation de muscle colorée au bleu de méthylène, après dissociation, montrant de nombreuses terminaisons nerveuses (T) issues d'un seul axone pour innerver des fibres musculaires. Il existe une dilatation en bulbe (la plaque motrice, PM) de l'extrémité de chaque terminaison nerveuse, à l'endroit de la connexion avec la fibre musculaire. Le groupe de fibres musculaires innervées par un seul axone constitue une unité motrice.

ⓒ Coupe semi-fine en résine, de muscle squelettique, colorée au bleu de toluidine, pour mettre en évidence la plaque motrice (PM). L'axone se termine par une dilatation en bouton s'appuyant directement sur la membrane plasmique de la fibre musculaire, pour former la PM. Celle-ci est entourée d'une couche cytoplasmique de cellules de Schwann (S).

ⓓ Plaque motrice en microscopie électronique montrant la membrane plasmique de la fibre musculaire dessinant un ensemble de replis profonds (replis jonctionnels ou fentes synaptiques secondaires, FS) qui surplombent un sarcoplasme (S) riche en mitochondries (M). Dans la terminaison axonale dilatée du motoneurone, on observe de nombreux granules neurosécrétoires (G) contenant le neurotransmetteur, l'acétylcholine, et d'abondantes mitochondries.

La terminaison dilatée de l'axone est séparée de la membrane de la cellule musculaire par un espace de 30 à 50 nm (la fente synaptique, F) qui comprend la lame externe du muscle.

ⓔ Schéma d'une plaque motrice. La membrane plasmique de la fibre musculaire, dans la région de la plaque motrice, contient des récepteurs spécialisés pour l'acétylcholine qui, lorsqu'ils sont activés par l'acétylcholine, provoquent une dépolarisation membranaire.



MYASTHÉNIE

La myasthénie est une maladie provoquée par des anticorps anti-récepteurs à l'acétylcholine du sarcolemme, dans les replis jonctionnels, au niveau des plaques motrices.
Les anticorps se lient aux récepteurs à l'acétylcholine et empêchent ainsi l'interaction acétylcholine-récepteurs, et donc la dépolarisation.

Chez les sujets atteints, il apparaît une importante faiblesse musculaire se manifestant par une fatigabilité, une inaptitude à lever les bras, à tenir la tête droite, et un ptosis.

Le traitement repose sur l'administration de substances qui inhibent l'acétylcholinestérase (anticholinestérases). Cela prolonge la durée de vie de l'acétylcholine et augmente donc les possibilités de sa liaison avec les récepteurs non bloqués par l'anticorps.

La myasthénie est une affection auto-immune.

TENDONS

Pour transmettre la force de contraction, l'extrémité adaptée des fibres musculaires s'attache aux tissus de soutien hautement organisés qui accrochent le muscle aux autres structures.

Cet amarrage peut se faire :

- sur des tendons anatomiquement distincts ;
- sur de vastes zones d'insertion sur une surface osseuse ;
- sur de vastes zones d'ancrage à des lames de tissus de soutien fibreux (fascia) qui courent entre les muscles.

Les tendons sont les intermédiaires par lesquels de nombreux muscles s'attachent aux os.

Les tendons sont de longues structures de fibres de collagène orientées, étroitement entassées, comprimant entre elles des fibrocytes pratiquement aplatis, au cytoplasme peu abondant (Fig. 13.9). Ils sont donc très pauvres en cellules et leurs besoins en oxygène et en nutriments sont faibles ; cela est important car, pour accroître au maximum leur résistance à l'étirement, ils sont relativement peu vascularisés et ne contiennent que de rares capillaires. A cause de cette vascularisation peu développée, les sections tendineuses traumatiques partielles ou complètes sont extrêmement lentes à cicatriser (par exemple, rupture du tendon d'Achille).

De nombreux tendons sont entourés de gaines fibrocollagènes.

Là où les tendons glissent sur l'os, ils sont entourés de gaines contenant du liquide synovial qui agit comme lubrifiant. Les tendons des doigts, par exemple, ont un jeu bien développé d'enveloppes tendineuses.

Les fibres de collagène des tendons sont fermement attachées aux fibres musculaires dans des aires spécialisées appelées jonctions myotendineuses (Fig. 13.10), tandis qu'au niveau de l'extrémité osseuse, elles se mêlent au périoste.

Au cours du développement foetal et dans l'enfance, lors de la croissance osseuse, le tendon de collagène originel est probablement incorporé dans l'os néoformé par le périoste (voir page 246) ; de telles fibres de collagène intra-osseuses, d'origine tendineuse, sont appelées les fibres de Sharpey.

L'entretien du tendon au niveau de son insertion osseuse est assuré par les cellules fusiformes du périoste, qui peuvent aussi se convertir en cellules chondroprogénitrices (c'est-à-dire précurseurs des chondroblastes) ou ostéoprogénitrices (c'est-à-dire précurseurs des ostéoblastes, voir Fig. 13.14). Pour cette raison, le tendon peut, à proximité de son insertion osseuse, contenir de petits îlots de cartilage ou d'os.



Fig. 13.9 Tendon.
Coupe de tendon montrant des faisceaux réguliers de fibres de collagène très organisés (C) enserrant quelques rares fibrocytes.



Fig. 13.10 Jonction myotendineuse.
A l'endroit où le muscle squelettique s'attache à un tendon ou à un fascia, chaque fibre musculaire développe un système complexe d'interdigitations de surface, étroitement attaché aux tissus de soutien.

Chaque jonction myotendineuse (JMT) montre l'aspect apparemment fendillé d'une fibre musculaire qui forme en fait de multiples petites formations arrondies séparées par du tissu de soutien.
Un tel morcellement de la partie terminale de la fibre augmente l'aire de surface disponible pour l'attache aux tissus de soutien et contribue ainsi à la force mécanique d'insertion.

OS

INTRODUCTION

L'os est un tissu de soutien hautement spécialisé, caractérisé par sa rigidité et sa dureté. Ses quatre principales fonctions sont :

- de fournir un support mécanique (côtes, par exemple) ;
- de permettre la locomotion (os longs, par exemple) ;
- de fournir une protection (crâne, par exemple) ;
- d'agir comme un réservoir métabolique de sels minéraux.

L'os est composé :

- de cellules de soutien (ostéoblastes et ostéocytes) ;
- de matrice organique de collagène et de glycosaminoglycanes (ostéoïde) ;
- des sels minéraux inorganiques déposés au sein de la matrice ;
- de cellules de remodelage (ostéoclastes).

L'os contient une matrice extracellulaire spécialisée appelée ostéoïde.

L'ostéoïde est un tissu de soutien constitué de collagène de type I, inclus dans un gel de glycosaminoglycanes contenant des glycoprotéines spécifiques (ostéocalcine par exemple), qui lient fortement le calcium. Le dépôt de sels minéraux dans l'ostéoïde confère à l'os sa rigidité et sa force mécanique.

Les ostéoblastes et les ostéocytes sécrètent l'ostéoïde, au sein de laquelle des sels minéraux inorganiques sont déposés afin de la rendre rigide et dure. Les ostéoclastes refaçonnent de façon constante l'os déposé (c'est-à-dire l'ostéoïde minéralisée).

L'os est un tissu en remodelage permanent.

L'os est un tissu dynamique, continuellement construit et détruit sous le contrôle de facteurs hormonaux et physiques. Cette constante activité permet le remodelage osseux (c'est-à-dire la modification de l'architecture osseuse pour faire face aux contraintes physiques).

Le renouvellement osseux est normalement bas chez l'adulte, mais élevé chez le nouveau-né et l'enfant afin de permettre la croissance et le remodelage actif nécessaire pour répondre à de nouvelles demandes, par exemple, le début de la marche.

Dans certaines circonstances chez l'adulte, le renouvellement osseux peut augmenter depuis son niveau de base pour répondre à toute demande supplémentaire, par exemple pour réparer une fracture (voir plus bas). Enfin, en pathologie, il peut y avoir accélération du renouvellement osseux, avec apparition d'une maladie osseuse.

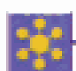
Il existe deux types d'os principaux : l'os réticulaire et l'os lamellaire.

Deux types d'os peuvent être identifiés en fonction de la trame de collagène constituant l'ostéoïde :

- l'os réticulaire, caractérisé par la disposition aléatoire des fibres de collagène, est mécaniquement faible ;
- l'os lamellaire, caractérisé par un alignement parallèle régulier de lames de collagène (lamelles), est mécaniquement résistant (Fig. 13.11).

L'os réticulaire est élaboré lorsque la synthèse d'ostéoïde par les ostéoblastes est active ; les fibres de collagène sont alors déposées en un réseau irrégulier, lâchement entrecroisé. Cela survient initialement chez le fœtus (voir Fig. 13.23), mais l'os réticulaire ainsi synthétisé est progressivement remplacé par remodelage et dépôt d'os lamellaire, plus résistant.

Chez l'adulte, l'os réticulaire est élaboré lorsqu'il y a formation très rapide d'os nouveau, comme dans la réparation d'une fracture ou la maladie de Paget (voir Fig. 13.22). À la suite d'une fracture, l'os réticulaire persiste et conduit à une faiblesse mécanique et à des déformations osseuses. La presque totalité de l'os chez l'homme adulte sain est de l'os lamellaire.



Ostéoïde et matrice osseuse

- la matrice osseuse est constituée à 90 % d'ostéoïde collagène (constituée principalement de collagène de type I)
- l'ostéoïde est un polymère constitué de trois chaînes polypeptidiques alpha
- un déficit en ostéoïde peut être à l'origine d'une maladie héréditaire caractérisée par une fragilité osseuse (ostéogénèse imparfaite)
- en plus de l'ostéoïde, la matrice osseuse est constituée de protéines comme l'ostéocalcine, l'ostéonectine, l'ostéopontine et d'autres protéines associées à des hydrates de carbone. Leur fonction précise est inconnue mais on sait que certaines d'entre elles jouent un rôle dans la fixation du calcium et d'autres dans la fixation d'autres sels minéraux, participant donc à la minéralisation de l'ostéoïde.

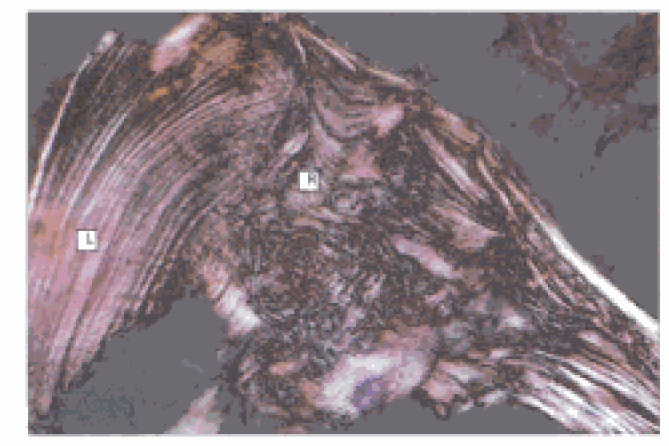


Fig. 13.11 Os réticulaire et lamellaire.
Os en réparation, éclairé en lumière polarisée, montrant à la fois de l'os réticulaire (R), récemment formé, au centre, et de l'os lamellaire (L) originel, de part et d'autre. Notez l'organisation aléatoire des fibres de collagène dans l'os réticulaire et la disposition régulière parallèle dans l'os lamellaire.



L'OSTÉOÏDE

- est une forme spécialisée de collagène de type I, entouré d'un gel de glycosaminoglycanes ;
- le gel de soutien contient des protéines, telles l'ostéocalcine, ayant une affinité pour le calcium ;
- l'ostéoïde est sécrétée par les ostéoblastes qui organisent également le dépôt de sels minéraux ;
- l'ostéoïde peut être déposée par les ostéoblastes sous forme de lamelles parallèles (os lamellaire) ou au hasard (os réticulaire) ;
- l'os lamellaire est plus solide et plus efficace ;
- l'os réticulaire est plus fragile, moins fonctionnel et s'observe souvent en pathologie, après une fracture ou dans la maladie de Paget.

Les os présentent un cortex externe dense et une région interne trabéculaire.

La plupart des os ont une structure de base composée :

- d'une zone externe corticale ou compacte ;
- d'une zone interne trabéculaire ou spongieuse.

L'os cortical forme une coque externe rigide qui résiste à la déformation, et le réseau trabéculaire interne renforce l'os en agissant comme un système complexe de piliers. Les espaces situés entre les trabécules sont occupés par de la moelle osseuse (voir Chapitre 7).

Dans l'os soumis à des contraintes importantes, la zone trabéculaire s'organise de façon à offrir une résistance maximale à ces contraintes.

Les cellules de soutien spécialisées de l'os sont situées soit à la surface de l'os, soit au sein de petits espaces disséminés en son sein-même, les lacunes (Fig. 13.12).

L'architecture de l'os normal est détaillée dans les figures 13.12 et 13.13.





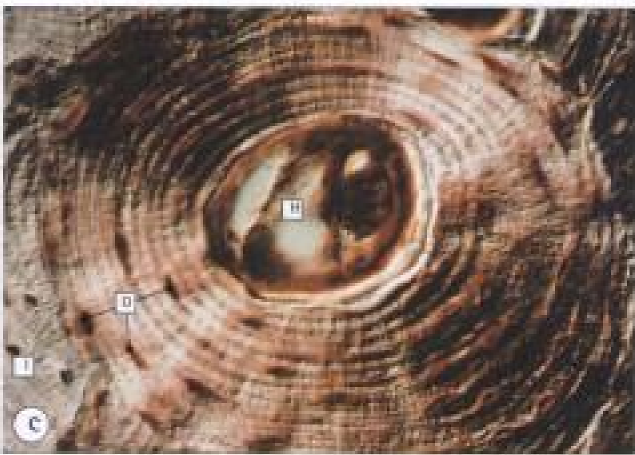


Fig. 13.12 Architecture de l'os – os cortical et trabéculaire.
ⓐ Architecture de l'os (cortical et trabéculaire) et ses relations avec la moelle osseuse (voir Chapitre 7), à faible grossissement, en microscopie électronique à balayage. L'os cortical (C) est dense et forme une enveloppe compacte externe, reliée à d'étroites et délicates lames interconnectées d'os trabéculaire (T). Les espaces entre les trabécules sont occupés par de la moelle jaune (tissu adipeux) ou rouge (hématopoïétique). Dans cette microphotographie, la moelle (M) s'est rétractée au cours de la préparation tissulaire.
ⓑ Détails de l'os cortical (C) et trabéculaire (T), en microscopie électronique à balayage, à moyen grossissement. On peut voir les limites d'un certain nombre d'ostéons ou systèmes haversiens (H), de taille variable, chacun possédant un canal central.
ⓒ Ostéon (système de Havers) en lumière polarisée. Un canal haversien central (H) est entouré de couches concentriques d'os lamellaire qui contiennent un certain nombre d'espaces non polarisés correspondant à la position des ostéocytes (O). En dehors des ostéons se trouvent des lamelles moins bien organisées d'os lamellaire interstitiel (I), qui agit comme tissu de remplissage entre des systèmes haversiens voisins.

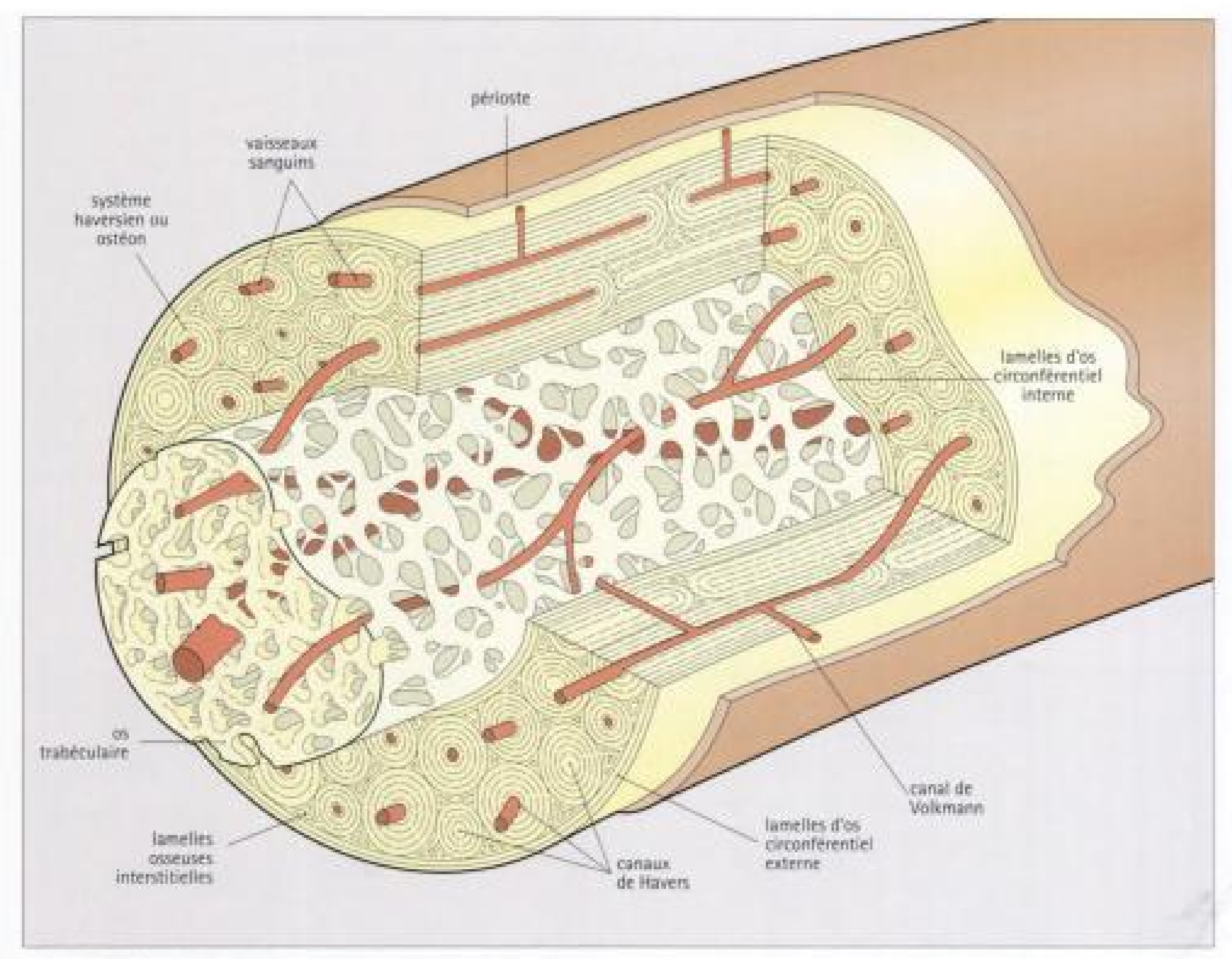


Fig. 13.13 Schéma de l'os cortical.
Il existe un réseau de canaux haversiens, courant verticalement, reliés entre eux par des canaux de Volkmann transversaux. Les canaux contiennent des vaisseaux sanguins et quelques nerfs. Chaque canal haversien est entouré de couches concentriques d'os lamellaire. Les couches contiennent des anneaux d'ostéocytes à disposition concentrique, dont chacun est situé dans une petite lacune. Chaque ostéocyte communique avec les ostéocytes de sa propre couche et des couches adjacentes par des expansions cytoplasmiques situées dans d'étroits canalicules.

Le canal haversien et son système d'os et d'ostéocytes concentriques est appelé système de Havers ou ostéon. Chaque canal haversien est bordé intérieurement de cellules ostéoprogénitrices aplaties ou d'ostéoblastes inactifs, comme la surface interne de la plaque d'os cortical et la surface externe des trabécules osseux. Cette couche, appelée endoste, représente la source des nouveaux ostéoblastes nécessaires à la formation d'os nouveau lorsqu'un remodelage s'avère nécessaire. Le remodelage cortical est habituel dans les canaux haversiens.

Le système de canaux haversiens occupe la plus grosse partie du cortex mais il existe des lamelles irrégulièrement organisées d'os lamellaire interstitiel comblant les espaces séparant chaque ostéon. Les lamelles d'os circonférentiel interne et externe, également appelées systèmes fondamentaux interne et externe, séparent respectivement les systèmes haversiens de l'endoste et de la surface externe de l'os (périoste fibreux).



ANOMALIES DE L'ARCHITECTURE OSSEUSE

Des anomalies de l'architecture osseuse peuvent résulter :
- de fractures liées à des traumatismes de l'os cortical et trabéculaire ;
- de phénomènes pathologiques tels l'ostéoporose, qui diminue la quantité d'os trabéculaire et cortical, ou les cancers qui détruisent l'os trabéculaire ;
- d'un mauvais développement de l'os.

Ostéoporose. Chez le sujet âgé, les os cortical et trabéculaire s'amincissent (voir Fig. 13.21) et sont de ce fait plus fragiles et plus sujets à fracture. La fracture du col du fémur est très fréquente chez le sujet âgé.

L'ostéoporose peut aussi survenir à la suite d'une immobilisation prolongée, comme par exemple chez une personne grabataire. Chez la femme, les modifications hormonales post-ménopausiques favorisent la survenue d'une ostéoporose.

Atteinte osseuse au cours des cancers. La moelle osseuse est un lieu fréquent de dissémination de plusieurs formes de cancer, tout particulièrement du cancer primitif du sein (voir Fig. 18.31), des bronches, de la thyroïde et des reins. La croissance des cellules tumorales détruit l'os trabéculaire, ce qui augmente la fréquence des fractures (fractures pathologiques), complications importantes de la dissémination cancéreuse.

Troubles du développement. Il existe un certain nombre d'affections dans lesquelles la formation osseuse est altérée au cours du développement embryologique. Nombre d'entre elles sont incompatibles avec la survie et ces enfants meurent souvent in utero ou peu après la naissance.

L'anomalie la plus fréquente du développement osseux, compatible avec la vie, est l'achondroplasie qui produit une forme de nanisme caractérisé par un tronc de taille normale mais des os des membres trop courts.

CELLULES OSSEUSES

Il existe quatre principaux types de cellules osseuses.

Les cellules en cause dans la production, l'entretien et le modelage de l'ostéoïde sont :
- les cellules ostéoprogénitrices ;
- les ostéoblastes ;
- les ostéocytes ;
- les ostéoclastes.

Les cellules ostéoprogénitrices sont des cellules souches à l'origine des ostéoblastes.

Les cellules ostéoprogénitrices dérivent de cellules mésenchymateuses primitives et forment une population de cellules souches qui peuvent se différencier en cellules plus spécialisées formant l'os (ostéoblastes et ostéocytes).

Dans l'os mature avec faible renouvellement, les cellules ostéoprogénitrices sont fusiformes, très petites, ressemblant à des fibroblastes, très proches de la surface osseuse.

Cependant, en cas de croissance active, comme par exemple dans l'os fœtal ou en période de renouvellement intense de l'os adulte, ces cellules sont beaucoup plus grosses et plus nombreuses, contenant de volumineux noyaux ovales et un cytoplasme fusiforme plus abondant (Fig. 13.14), correspondant à des ostéoblastes cubiques actifs.

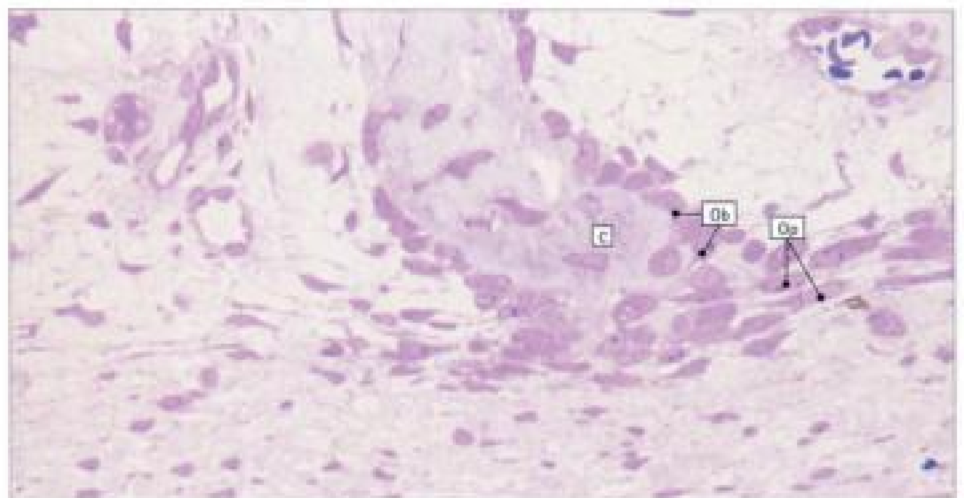
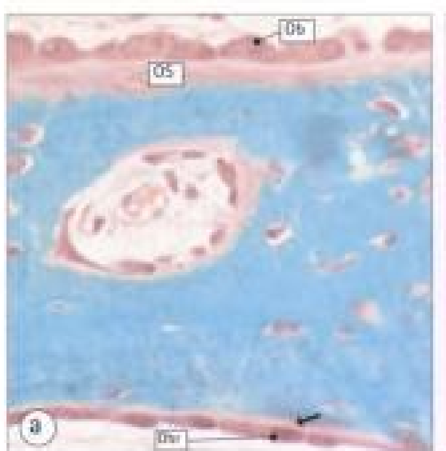


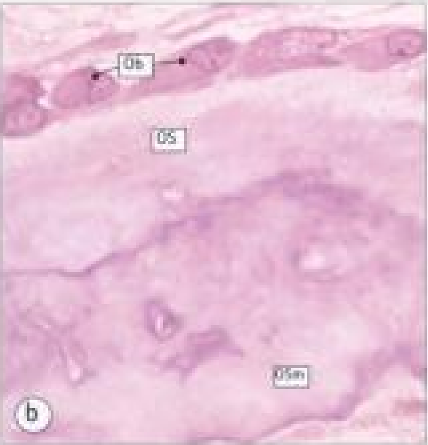
Fig. 13.14 Cellules ostéoprogénitrices. Coupe semi-fine en résine acrylique colorée au bleu de toluidine, montrant de nombreux amas de cellules ostéoprogénitrices (Op) fusiformes, dans le crâne en développement d'un fœtus de 15 semaines. Dérivées des cellules mésenchymateuses primitives, elles se transforment en ostéoblastes (Ob), plus gros et plus cubiques. Les ostéoblastes ont commencé à déposer le collagène (C) de l'ostéoïde.

Les ostéoblastes synthétisent le composant organique de la matrice osseuse (ostéoïde).
L'ostéoïde est composée de collagène de type I, de glycosaminoglycanes et de protéoglycanes.

Les ostéoblastes activés présentent les caractéristiques morphologiques des cellules sécrétoires, avec synthèse protéique intense. Ils sont cubiques ou polygonaux, avec un cytoplasme basophile traduisant l'abondance du réticulum endoplasmique rugueux .

La structure et la fonction des ostéoblastes sont détaillées dans les figures 13.15 et 13.18.





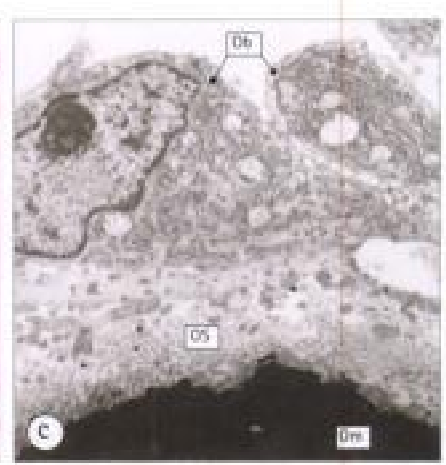


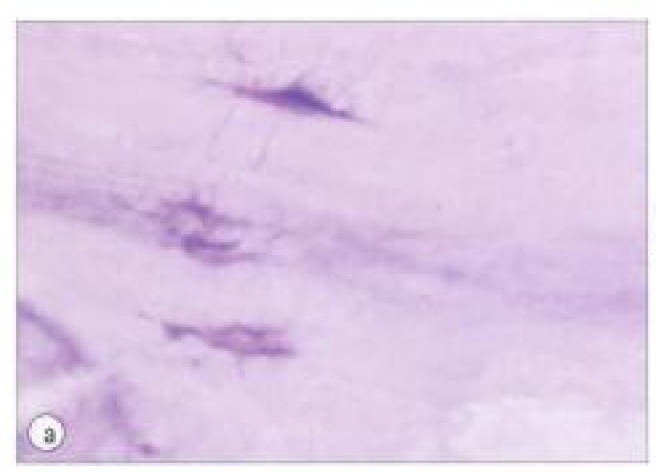
Fig. 13.15 Ostéoblastes.
ⓐ Coupe semi-fine, en résine acrylique, d'un os fœtal en croissance active, colorée par la méthode de Goldner qui distingue l'os minéralisé (bleu-vert) de l'ostéoïde non minéralisée. Notez la zone d'ostéoïde (OS) nouvellement formée, non minéralisée, au voisinage de la colonne d'ostéoblastes (Ob) en phase de synthèse active sur un côté du trabécule. De l'autre côté, une couche d'ostéoblastes, maintenant aplatis, sont entrés en phase de repos (Obr) et leur ostéoïde nouvellement formée est maintenant presque totalement minéralisée (flèche).
ⓑ Coupe semi-fine en résine époxy, colorée au bleu de toluidine, d'un os en croissance active, montrant une rangée d'ostéoblastes (Ob) cubiques synthétisant activement et secrétant de la matrice osseuse (ostéoïde, OS) ; les cellules possèdent un abondant cytoplasme basophile du fait de leur synthèse protéique dans le réticulum endoplasmique. Une partie de l'ostéoïde est faiblement minéralisée (OSm).
ⓒ Ostéoblaste (Ob) à la face de formation d'un os, en microscopie électronique, à faible grossissement. Notez la zone d'ostéoïde non minéralisée (OS) qui s'est récemment formée entre l'ostéoblaste actif et l'os minéralisé ancien (Om).
ⓓ Caractères cytoplasmiques typiques d'un ostéoblaste actif, en microscopie électronique, à fort grossissement. Le cytoplasme est riche en réticulum endoplasmique rugueux (RER) et il existe des mitochondries (M) bien développées; les protéines précurseurs du collagène et les glycosaminoglycanes sont synthétisés dans le RER, puis conditionnés dans l'appareil de Golgi, avant d'être transférés vers la surface cellulaire dans des vésicules sécrétoires.

La surface cellulaire présente de nombreuses expansions cytoplasmiques (EC), particulièrement sur la face en contact avec l'ostéoïde (OS) existante. Les vésicules sécrétoires déchargent leur contenu à partir de cette surface pour former les fibres de collagène identifiables de l'ostéoïde (CO), incluses dans une matrice (Mc) de glycosaminoglycanes et de protéoglycanes transparente aux électrons.

La formation et la sécrétion de collagène sont décrites pages 50 à 52.

Les ostéocytes sont des ostéoblastes inactifs reposant dans l'os minéralisé.

Lorsque les ostéoblastes ont achevé une poussée d'activité productrice d'ostéoïde, la plupart reprennent leur aspect antérieur aplati et fusiforme, à proximité de la surface osseuse. Cependant, quelques-uns, entourés de matrice osseuse minéralisée, reposent dans l'os au sein de petites cavités (lacunes ostéocytaires) . A ce stade, la cellule est appelée ostéocyte (Fig. 13.16).



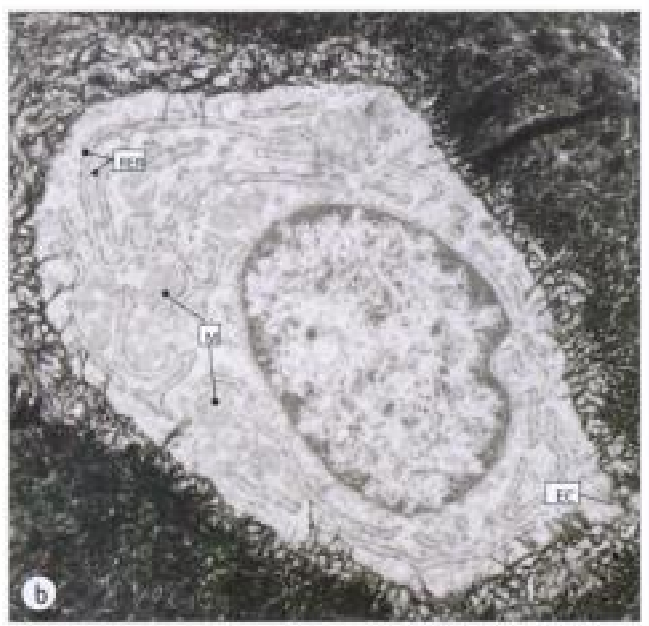


Fig. 13.16 Ostéocytes.

ⓐ Coupe semi-fine d'os en résine acrylique, colorée au bleu de toluidine, montrant des ostéocytes disséminés au sein d'une matrice osseuse minéralisée. Notez leurs fines expansions cytoplasmiques contenues dans d'étroits canalicules au sein de l'os minéralisé, et qui relient les ostéocytes entre eux.

ⓑ Ostéocyte récemment englobé par la matrice osseuse, en microscopie électronique. Il possède une partie du réticulum endoplasmique rugueux (RER) et des mitochondries (M) hérités de l'ostéoblaste dont il dérive. Notez l'origine de l'une de ses expansions cytoplasmiques (EC), les autres étant en dehors du plan de coupe.

Des ostéocytes adjacents peuvent communiquer les uns avec les autres par de longs prolongements cytoplasmiques situés dans d'étroits canaux appelés canalicules. Ils sont habituellement répartis au hasard, mais présentent une organisation régulière dans l'os cortical (voir pages 235-236).

La fonction des ostéocytes est mal connue, mais chaque ostéocyte dans sa lacune maintient autour de lui une zone mince d'ostéoïde et conserve un important appareil de Golgi et une fraction du réticulum endoplasmique de son précurseur ostéoblastique. Il pourrait donc entretenir la matrice organique.

Par l'intermédiaire de leurs prolongements cytoplasmiques d'interconnexion, les ostéocytes reçoivent suffisamment de nutriments pour survivre. Ils peuvent aussi résorber la matrice osseuse qui les entoure, pour libérer du calcium (ostéolyse péri-ostéocytaire), libération en fait quantitativement peu importante.



TUMEURS DES OSTÉOBLASTES ET DES OSTÉOCYTES

Ostéosarcome

La tumeur osseuse primitive la plus fréquente est l'ostéosarcome, tumeur maligne issue des ostéoblastes. Elle est plus fréquente chez l'enfant et intéresse habituellement des os avoisinant le genou (extrémité inférieure du fémur ou extrémité supérieure du tibia).

Les cellules tumorales ressemblent à des ostéoblastes tant sur le plan de la structure que de la fonction, car elles synthétisent de l'ostéoïde ; cependant, la production d'ostéoïde est peu abondante, hasardeuse et irrégulière et celle-ci ne se minéralise pas normalement.

Les ostéoblastes malins dans l'ostéosarcome sont en grande partie indifférenciés et ressemblent plus aux cellules ostéoprogénitrices immatures qu'aux ostéoblastes matures.

L'ostéosarcome s'étend essentiellement par voie sanguine, produisant souvent des tumeurs secondaires (métastatiques) dans les poumons.

Ostéome ostéoïde

Les tumeurs bénignes des ostéoblastes produisent des tuméfactions localisées dans l'os. Ici encore, les cellules tumorales produisent de l'ostéoïde mais, contrairement aux ostéosarcomes, il y a plus d'ostéoïde et la minéralisation est plus importante.

Dans une forme d'ostéome, les cellules produisent de grandes quantités d'ostéoïde régulière qui se minéralise totalement, produisant un nodule osseux dense ; ce type d'ostéome " ivoire " peut provenir d'ostéocytes.

Les ostéomes, bénins, restent localisés à leur site d'origine et ne métastasent pas.

Hidden page

Hidden page

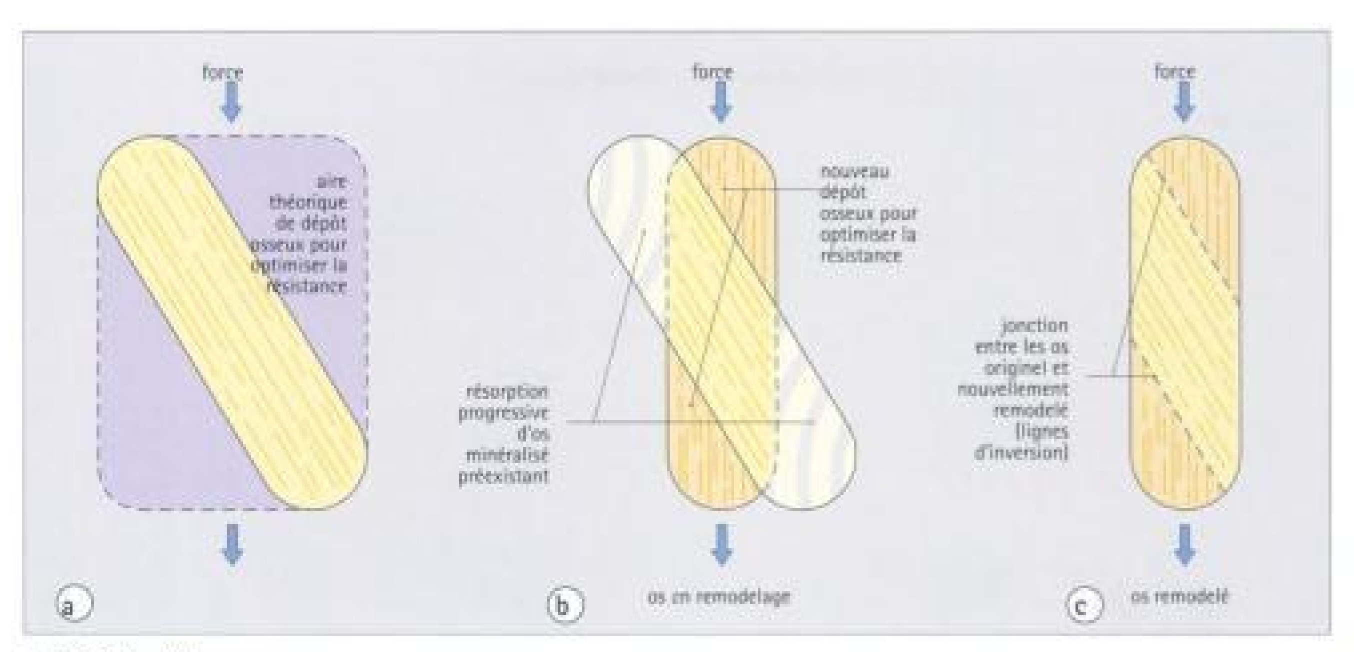


Fig. 13.20 Remodelage osseux.
(a) Pièce osseuse orientée de façon inadéquate pour offrir une résistance maximale à la direction de la force à laquelle elle est exposée. L'augmentation de la résistance pourrait se faire par dépôt d'os dans toute l'aire violette mais l'augmentation de la masse osseuse, si on la rapporte à l'ensemble des os de l'organisme, serait telle qu'elle empêcherait alors tout mouvement. La solution optimale consiste en un remodelage.
(b) Schéma montrant comment le remodelage peut rendre l'os plus résistant. Les limites entre l'os originel et l'os nouvellement modelé ne sont pas facilement vues sur les coupes histologiques d'os minéralisé mais sont évidentes sur les coupes décalcifiées, plus particulièrement si elles sont examinées en lumière polarisée qui souligne les différences de directions entre les fibres de collagène de l'ostéoïde.
Les jonctions entre les différentes phases de dépôt d'os dans différentes directions, appelées lignes d'inversion, sont particulièrement nombreuses et hasardeuses quand le modelage osseux a été aléatoire et non contrôlé, comme dans la maladie de Paget (voir page 244).
(c) Schéma de l'os remodelé montrant les lignes d'inversion.

La parathormone augmente le taux sérique d'ions Ca^{2+} en stimulant la résorption ostéoclastique, l'augmentation de la résorption osseuse entraînant la libération d'ions Ca^{2+} dans le sang. De plus, la parathormone augmente la calcémie en réduisant la perte rénale d'ions Ca^{2+} et en augmentant l'absorption intestinale.

L'effet de la parathormone sur l'os n'est habituellement pas détectable histologiquement, sauf quand sa sécrétion est prolongée et excessive.

L'élévation de la calcémie sous l'effet de la résorption osseuse ostéoclastique ne s'accompagne pas d'une augmentation du taux sanguin de PO_4^- car la parathormone stimule également l'excrétion de PO_4^- par le rein.

L'activité ostéoclastique et la résorption osseuse sont inhibées par la calcitonine.

La calcitonine est une hormone élaborée par les cellules C de la thyroïde (voir Fig. 14.19). La calcitonine s'oppose aux effets de la parathormone et est sécrétée en réponse à une hypercalcémie.

La calcitonine a un effet direct sur les ostéoclastes en inhibant leur activité de résorption, mais aussi sur les reins en augmentant le taux d'excrétion de calcium et de phosphate.

Au total, la calcitonine abaisse la calcémie et la phosphatémie. Cette capacité à réduire l'activité des ostéoclastes a été utilisée dans le traitement de la maladie de Paget (voir page 244) : un traitement par de la calcitonine de saumon est parfois efficace dans cette maladie.

Il existe un équilibre entre les activités ostéoblastique et ostéoclastique.

Dans l'os normal sain, les activités ostéoblastique et ostéoclastique sont bien équilibrées, de telle sorte que la masse totale d'os reste constante et qu'il n'y ait ni perte ni gain global d'os, une fois que la masse osseuse adulte a été atteinte, après sa croissance active au cours de l'enfance et de l'adolescence.

Les ostéoblastes et ostéoclastes peuvent augmenter simultanément leur activité en réponse soit à une augmentation de la demande physiologique (augmentation de l'activité physique), soit à une fracture osseuse, nécessitant une réparation et des processus de remodelage.

L'ossification endochondrale permet la formation des os longs et courts, à partir de modèles cartilagineux.

Dans ce processus, du cartilage hyalin (voir Fig. 4.15) se dispose pour former le modèle qui sera ensuite transformé en os, par le dépôt d'ostéoïde puis sa minéralisation.

L'ossification endochondrale permet l'élongation et l'épaississement de l'os pendant que le fœtus grandit, et se poursuit pendant l'enfance jusqu'à ce que cesse la croissance osseuse à l'âge adulte.

L'ossification endochondrale se déroule ainsi :

- le cartilage hyalin se développe à partir d'une masse de tissu mésenchymateux immature, et prend la forme approximative de l'os. Dans le cas d'un os long, il comprendra un fût (diaphyse) avec des expansions en forme de club de golf (épiphyses) à chaque extrémité (Fig. 13.24) ;
- une couche de cellules mésenchymateuses fusiformes, de chondroblastes (voir page 60) et de quelques cellules ostéoprogénitrices, entoure le modèle cartilagineux hyalin et forme un périchondre. Plus tard, lorsque le nombre de cellules ostéoprogénitrices dépasse celui des précurseurs chondroblastiques, cette couche devient le périoste ;
- à la partie moyenne de la diaphyse, des cellules ostéoprogénitrices se transforment en ostéoblastes et déposent de l'ostéoïde qui se minéralise pour former une collerette d'os autour de la diaphyse (la virole périchondrale). Simultanément, les chondrocytes du modèle cartilagineux se multiplient de façon à augmenter sa longueur et sa largeur ; les chondroblastes du périchondre/périoste produisent du nouveau cartilage . La matrice cartilagineuse se calcifie par la suite.

Une fois que la collerette d'os est formée, le dépôt à sa face externe et sa résorption à sa face interne augmentent le diamètre de la diaphyse :

- des capillaires pénètrent la diaphyse de l'ébauche en traversant le périoste ; ils entrainent des cellules ostéoprogénitrices qui constituent ainsi un centre d'ossification primaire au milieu de la diaphyse ;
- les cellules ostéoprogénitrices du centre d'ossification primaire de la diaphyse se différencient en ostéoblastes qui commencent à déposer de l'ostéoïde remplaçant progressivement le cartilage calcifié du modèle originel ;
- la minéralisation de l'ostéoïde, suivie d'un certain degré de remodelage, fait apparaître un réseau d'os trabéculaire qui

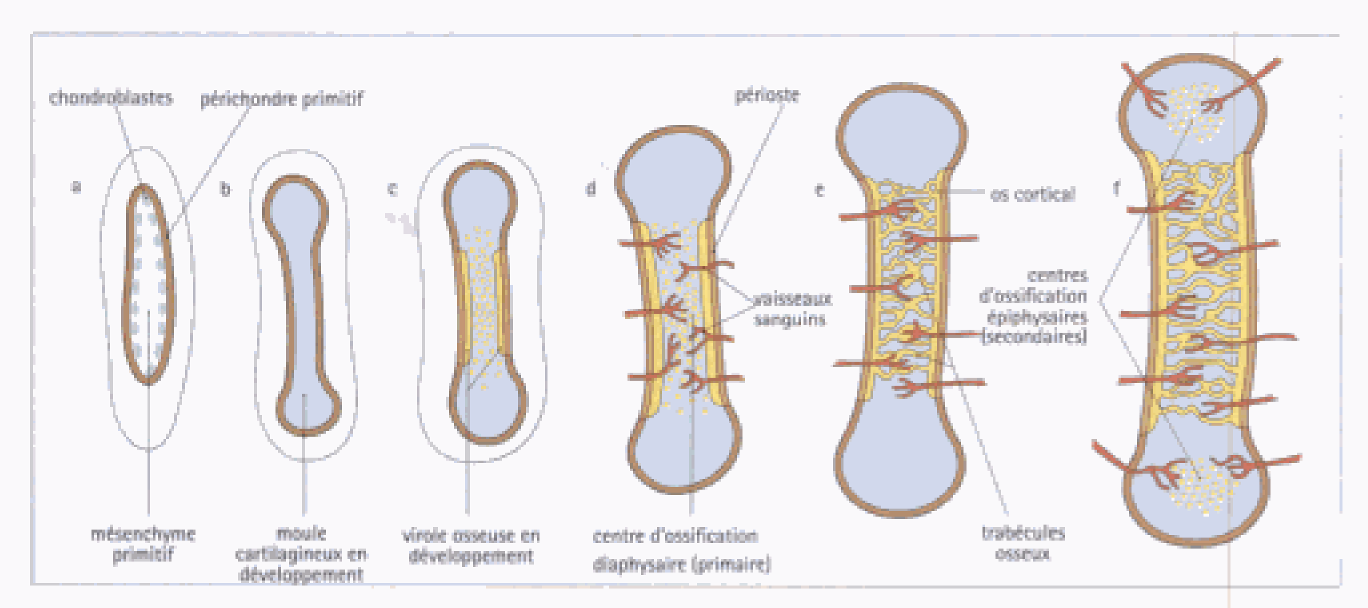


Fig. 13.24 Développement prénatal d'un os long (ossification endochondrale).

ⓐ Les chondroblastes se développent dans le mésenchyme primitif et forment un périchondre primitif et un moule cartilagineux.
ⓑ Le moule cartilagineux se développe, prend la forme de l'os qui va être formé, et le périchondre périphérique devient identifiable.
ⓒ A la partie moyenne de la diaphyse, le périchondre se transforme en périoste par le développement de cellules ostéoprogénitrices et d'ostéoblastes, les ostéoblastes produisant une virole osseuse par ossification endomembraneuse. Les sels calciques sont déposés dans le modèle cartilagineux toujours croissant.
ⓓ Les vaisseaux sanguins croissent au travers du périoste et de la virole osseuse, emmenant avec eux des cellules ostéoprogénitrices. Celles-ci établissent un centre d'ossification primaire (ou diaphysaire) dans le centre de la diaphyse.
ⓔ Des trabécules osseux s'étendent à partir du centre d'ossification primaire pour occuper l'ensemble de la diaphyse, entrant en contact avec la virole osseuse préalablement formée, correspondant maintenant à l'os cortical de la diaphyse. A ce stade, les épiphyses terminales en forme de club de golf sont encore composées de cartilage.
ⓕ Peu avant et après la naissance (le moment précis varie selon chaque os long), des centres d'ossification épiphysaires (secondaires) apparaissent dans le centre de chaque épiphyse par la croissance interne de vaisseaux sanguins et de cellules mésenchymateuses, qui se différencient en cellules ostéoprogénitrices puis en ostéoblastes.

Hidden page

ARTICULATIONS

INTRODUCTION

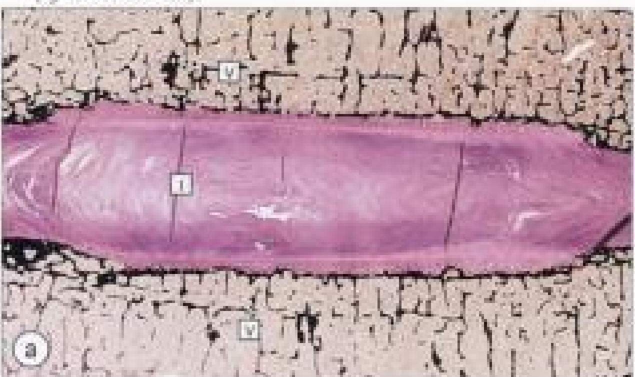
Les os sont connectés les uns aux autres par des articulations, qui leur permettent différents degrés de mouvements. On classe les articulations en deux groupes principaux selon l'amplitude des mouvements qu'elles autorisent :

- les articulations permettant des mouvements limités (synarthroses) ;
- les articulations permettant des mouvements amples (diarthroses).

Certaines articulations sont constituées de tissu fibrocollagène ou cartilagineux.

Dans les articulations qui ne permettent que des mouvements limités, les os sont reliés par du tissu malléable fibreux ou cartilagineux. De telles articulations séparent habituellement des os jouant essentiellement un rôle de support ou de protection, par exemple :

- les os plats du crâne, qui sont reliés par des tissus fibreux ou ligamentaires (syndesmoses) ;
- les côtes et le sternum, qui sont unis par du cartilage (synchondroses).



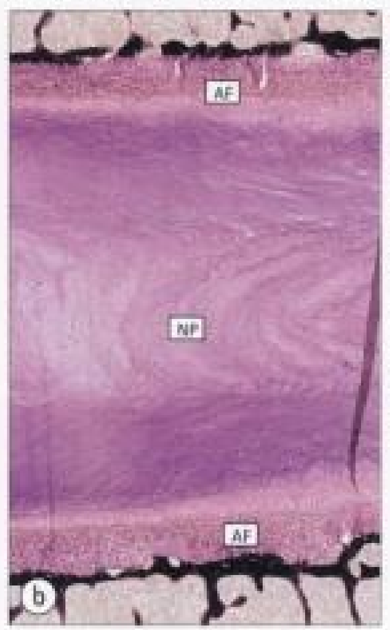


Fig. 13.26 Disque intervertébral. (a) Coupe en résine acrylique d'un disque intervertébral (I) entre deux vertèbres (V), colorée à l'H.E. (b) Partie du même disque intervertébral à plus fort grossissement, montrant l'annulus fibrosus (AF) formant une zone compacte, externe, proche du corps vertébral, et le nucleus pulposus (NP) central, mou, semi-liquide.

Avec l'âge, les tissus de soutien constituant les syndesmoses et les synchondroses tendent à être remplacés par de l'os pour former une articulation rigide immobile (synostose).

Les articulations intervertébrales constituent un groupe, important cliniquement, d'articulations permettant des mouvements limités.

Les corps des vertèbres sont unis les uns aux autres par des disques intervertébraux, de façon à former une longue colonne ininterrompue (la colonne vertébrale). Les disques sont d'épais coussins " caoutchouteux ", qui n'agissent pas seulement comme des amortisseurs mais permettent aussi un certain nombre de mouvements, donnant à la colonne une certaine flexibilité.

Les disques intervertébraux sont essentiellement constitués de tissu fibreux contenant quelques chondrocytes et d'une matrice cartilagineuse (fibrocartilage, voir page 61). Les deux surfaces en contact avec les corps vertébraux sont constituées d'une fine couche de cartilage hyalin, qui recouvre une structure lamellaire concentrique caoutchouteuse de fibrocartilage (l'annulus fibrosus). Au centre du disque, existe un noyau semi-liquide de matrice gélatineuse molle (le nucleus pulposus, Fig. 13.26)



SCIATIQUE

L'usure des disques intervertébraux peut conduire à la dégénérescence de l'annulus fibrosus, avec issue du nucleus pulposus en son sein. Cela provoque :

- une diminution de l'effet amortisseur du disque ;
- une déformation de l'annulus fibrosus , qui fait hernie.

Si l'annulus fibrosus fait saillie dans la région des nerfs spinaux, là où ils émergent de la moelle épinière, ces derniers peuvent être étirés et comprimés, produisant des symptômes nerveux périphériques.

La dégénérescence des disques intervertébraux, plus fréquente dans la région lombaire de la colonne vertébrale, comprime les nerfs, déterminant la sciatique, qui se traduit par une douleur irradiant à la face postérieure de la cuisse et de la jambe.

Les articulations permettant des mouvements amples sont appelées articulations synoviales.

Les articulations qui permettent un mouvement ample entre des os adjacents sont maintenues par des bandes de tissu fibreux dense (ligaments), qui peuvent être externes ou internes à la cavité articulaire ; les ligaments externes entourent une capsule fibreuse, elle-même disposée autour des extrémités osseuses qui restent séparées les unes des autres par du liquide synovial.

En raison des mouvements de frottements des extrémités osseuses les unes sur les autres, elles sont recouvertes d'une

Hidden page



PATHOLOGIE ARTICULAIRE

Arthrose

Certaines articulations synoviales, particulièrement les articulations des hanches et des doigts, sont exposées à une usure continue pendant de nombreuses années. Leur cartilage articulaire perd son complément normal de glycosaminoglycanes hydratés, devient incapable de résister à des forces de compression et dégénère. Les surfaces osseuses adjacentes, mises à nu, frottent alors les unes contre les autres et les os s'érodent.

Par la suite, la surface osseuse se densifie et prend l'aspect de l'ivoire : c'est l'éburnation (ou condensation osseuse).

Les traumatismes osseux et l'amplitude excessive des mouvements conduisent à l'**ostéo-arthrite**, caractérisée par une articulation tuméfiée douloureuse avec :

- un épaississement de la capsule articulaire ;
- des protubérances irrégulières d'os anormal élaboré aux extrémités des surfaces articulaires (ostéophytes) ;
- une réduction de l'espace synovial.

Arthrite rhumatismale

Une autre forme fréquente d'arthrite est l'arthrite rhumatismale, maladie auto-immune causant des lésions immunes de la membrane synoviale et du cartilage articulaire.

La membrane synoviale s'épaissit et est infiltrée de cellules immunitaires (lymphocytes et plasmocytes surtout), tandis que le cartilage articulaire altéré est remplacé par un tissu conjonctif vascularisé (pannus).



1. LES OSTÉOBLASTES
   (a) dérivent des monocytes sanguins
   (b) synthétisent et sécrètent l'ostéoïde
   (c) produisent des vésicules matricielles jouant un rôle important dans la minéralisation de la matrice osseuse
   (d) possèdent un abondant réticulum endoplasmique rugueux
   (e) ont une bordure en brosse caractéristique au niveau de leur face la plus proche de l'os

2. LES OSTÉOCLASTES
   (a) dérivent des cellules ostéoprogénitrices
   (b) érodent l'os
   (c) sont stimulés par la parathormone
   (d) sont stimulés par la calcitonine
   (e) sont riches en phosphatase alcaline

3. LE MUSCLE SQUELETTIQUE
   (a) se développe à partir des rhabdomyoblastes
   (b) contient des fibres de type 1 capables de contraction rapide
   (c) contient des cellules satellites qui sont des cellules phagocytaires
   (d) contient des récepteurs à l'étirement appelés fuseaux neuromusculaires
   (e) contient des nerfs moteurs qui se terminent au niveau de plaques motrices

4. DANS LE DÉVELOPPEMENT DE L'OS
   (a) les chondroblastes se développent dans le mésenchyme primitif et forment un périchondre précoce et un modèle cartilagineux
   (b) le terme diaphyse désigne le corps d'un os long
   (c) le terme épiphyse correspond à l'expansion renflée en forme de club de golf située à chaque extrémité des os longs
   (d) le cartilage de conjugaison se divise en périoste, en virole cartilagineuse, et en zones ostéoprogénitrices
   (e) la croissance post-natale en longueur est due à l'ossification endochondrale au niveau des extrémités des os longs

Anatomiquement, l'hypophyse est divisée en deux parties.

- L'hypophyse antérieure (ou adénohypophyse), d'origine épithéliale, comporte trois parties distinctes : le lobe antérieur (pars distalis), constituant l'essentiel de la glande, le lobe intermédiaire (pars intermedia), rudimentaire chez l'homme mais bien développé chez d'autres mammifères, et le lobe tubéral (pars tuberalis), constituant une couche cellulaire autour de la tige pituitaire.
- L'hypophyse postérieure (neuro-hypophyse ou post-hypophyse) est constituée de prolongements neuronaux et de névroglie, et comporte trois parties : le lobe nerveux (pars nervosa, processus infundibulaire), situé dans la selle turcique, en arrière de l'adénohypophyse, la tige pituitaire (tige infundibulaire), au sein de laquelle descendent les axones provenant du cerveau sus-jacent, et l'éminence médiane (infundibulum) qui est une expansion en forme d'entonnoir de l'hypothalamus.

Sur le plan embryologique, l'hypophyse antérieure dérive de l'endoderme de l'intestin antérieur, appelé poche de Rathke. Celle-ci entre en contact avec une expansion caudale de l'hypothalamus en développement, qui constituera l'hypophyse postérieure et vient s'étendre à la base du crâne.

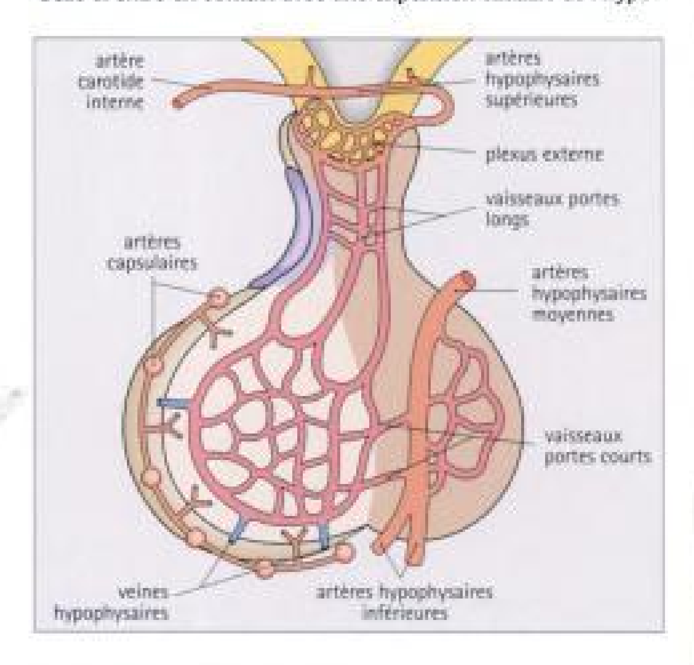


Fig. 14.3 Vascularisation de l'hypophyse.
La vascularisation artérielle de l'hypophyse provient de trois artères paires nées des artères carotides internes. Les artères hypophysaires supérieures pénètrent l'éminence médiane et forment le plexus externe qui donne naissance à un réseau capillaire primaire, proche des terminaisons nerveuses des cellules neuro-endocrines de l'hypothalamus. Ce réseau capillaire primaire est drainé par des vaisseaux portes qui descendent le long de la tige pituitaire et s'arborisent en un réseau capillaire secondaire qui vascularise l'hypophyse antérieure, constituant un lien vasculaire direct entre l'hypothalamus et les cellules endocrines de l'adénohypophyse. L'afférence artérielle de la post-hypophyse provient des petites artères hypophysaires moyennes et inférieures. Une petite afférence artérielle, issue de petits vaisseaux sanguins de la capsule de la glande, vascularise la partie périphérique de l'adénohypophyse.

La vascularisation particulière de l'hypophyse lui permet d'assurer sa fonction neuro-endocrine.
Un réseau particulier de vaisseaux (système porte hypophysaire, voir Fig. 14.3) véhicule des hormones depuis l'hypothalamus jusqu'à l'adénohypophyse, de façon à stimuler ou à inhiber ses sécrétions hormonales.

La principale afférence vasculaire de l'adénohypophyse provient donc de vaisseaux qui descendent de la tige pituitaire pouvant être altérés lors de traumatismes crâniens sévères, faisant courir le risque de nécrose de l'hypophyse, avec abolition de sa fonction endocrine.

ADÉNOHYPOPHYSE

L'adénohypophyse sécrète plusieurs hormones dans la circulation.
L'adénohypophyse est irriguée par un fin réseau capillaire véhiculant du sang d'origine hypothalamique contenant des hormones stimulantes et inhibitrices (Fig. 14.4). Ces hormones contrôlent les cellules endocrines de l'adénohypophyse. Les sécrétions des cellules adénohypophysaires diffusent dans le réseau veineux capillaire qui rejoint les veines hypophysaires, puis le sinus veineux carotidien et enfin la circulation systémique.

Le lobe antérieur de l'adénohypophyse comporte cinq types principaux de cellules endocrines dont la répartition varie au sein de la glande (Fig. 14.5 et 14.6) mais qui possèdent la même ultrastructure de base (Fig. 14.7) :

- les cellules somatotropes (Fig. 14.8) élaborent l'hormone de croissance (Growth Hormone, GH) ;
- les cellules lactotropes (Fig. 14.9) élaborent la prolactine (PRL) ;
- les cellules corticotropes (Fig. 14.10) élaborent l'hormone adréno-corticotrope (ACTH), la β-lipotropine (β-LPH),

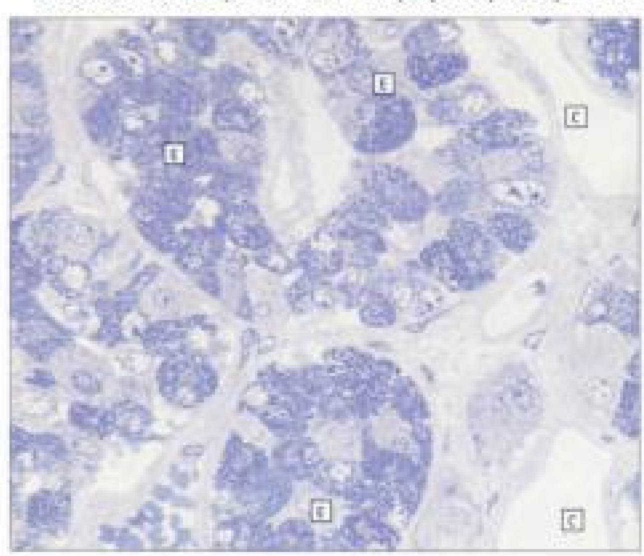


Fig. 14.4 Cellules et vaisseaux adénohypophysaires.
Coupe semi-fine en résine, colorée au bleu de toluidine, montrant les cellules endocrines hypophysaires (E) disposées en amas et entourées de capillaires (C).

l'α-mélanotropine (α-MSH) et la β-endorphine ;
- les cellules thyréotropes élaborent l'hormone stimulant la thyroïde (Thyroid Stimulating Hormone, TSH) ;
- les cellules gonadotropes (Fig. 14.11) élaborent les hormones gonadotropes : hormone folliculo-stimulante (FSH) et hormone lutéinisante (LH).

Il est maintenant habituel de classer les cellules en fonction de leur contenu hormonal, déterminé par immunohistochimie qui utilise des anticorps spécifiques de chaque hormone, ou d'après leur aspect en microscopie électronique.

On a pu ainsi démontrer que les cellules acidophiles sécrètent la GH ou la prolactine (cellules somatotropes et lactotropes) et que les cellules basophiles sont thyréotropes, corticotropes et gonadotropes. Toutes ces cellules contiennent de nombreux granules à centre dense. Les cellules basophiles se colorent bien avec l'hématoxyline et le PAS, qui détectent des groupements glycosylés, car la TSH, la LH et la FSH sont des glycoprotéines et que le précurseur de l'ACTH est glycosylé. Les cellules chromophobes ne se colorent pas car elles contiennent très peu de granules ; elles peuvent cependant être de nature somatotrope, lactotrope, gonadotrope, thyréotrope ou corticotrope. Certaines cellules contiennent de rares granules à centre dense non immunoréactifs, et ont été appelées cellules nulles.

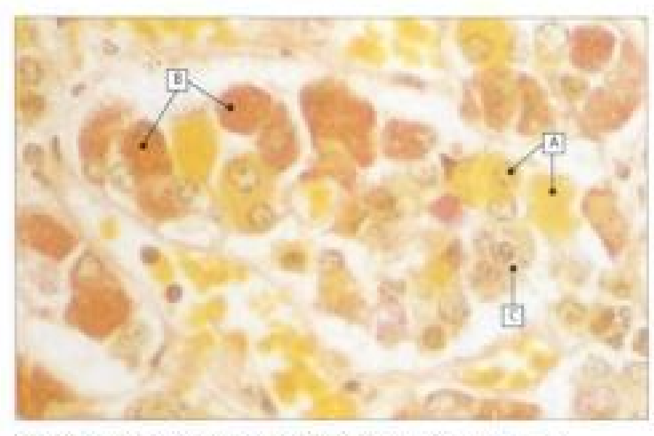


Fig. 14.6 Méthodes classiques de mise en évidence des cellules adénohypophysaires.
Les méthodes histologiques classiques permettent de séparer les cellules de l'adénohypophyse en trois types : cellules acidophiles (prenant les colorants acides), basophiles (prenant les colorants basiques et le PAS), et chromophobes (ne prenant pas de colorant). Sur la coloration au PAS orangé G-hématoxyline présentée ici, les cellules acidophiles sont colorées en jaune vif, les cellules basophiles (B) en pourpre et les cellules chromophobes (C) ne sont pas colorées. Les noyaux sont colorés en brun par l'hématoxyline.

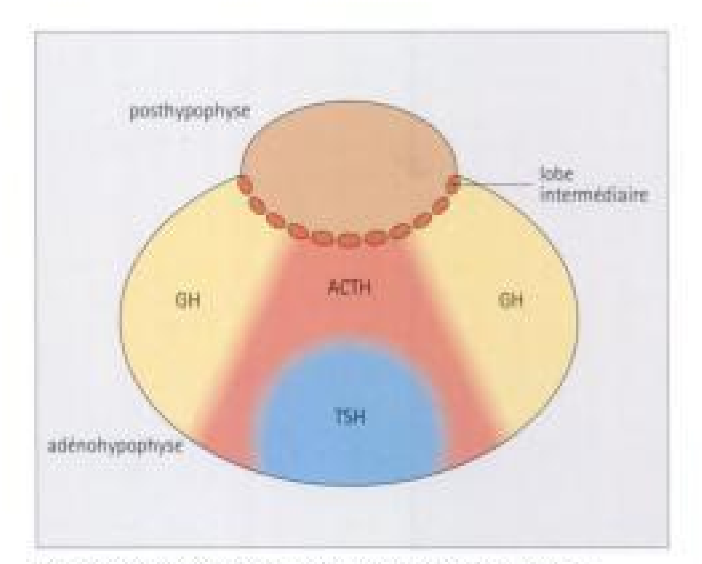


Fig. 14.5 Distribution régionale des cellules de l'adénohypophyse.
Coupe horizontale du lobe antérieur de l'hypophyse. Les parties latérales contiennent de nombreuses cellules somatotropes qui sécrètent l'hormone de croissance (GH) et les cellules corticotropes qui élaborent l'ACTH, la β-lipotropine, l'α-MSH et la β-endorphine sont concentrées à la partie médiane de la glande, juste en avant de la posthypophyse. Les cellules thyréotropes, sécrétant la TSH, sont regroupées en avant. Les cellules lactotropes, sécrétant la prolactine, et gonadotropes, sécrétant la FSH et la LH, sont disséminées dans l'ensemble de la glande et se mêlent aux autres types cellulaires.

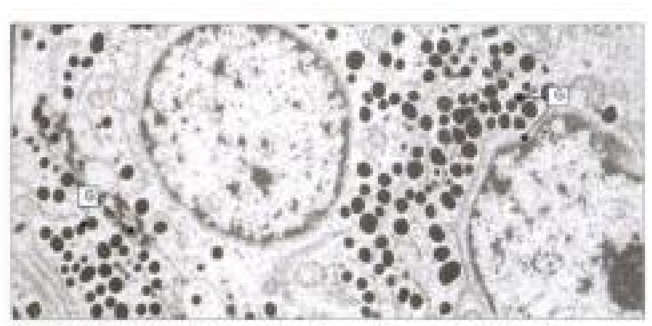


Fig. 14.7 Cellules adénohypophysaires en microscopie électronique.
Cellules de l'adénohypophyse avec leurs nombreux granules à centre dense contenant une hormone (G).

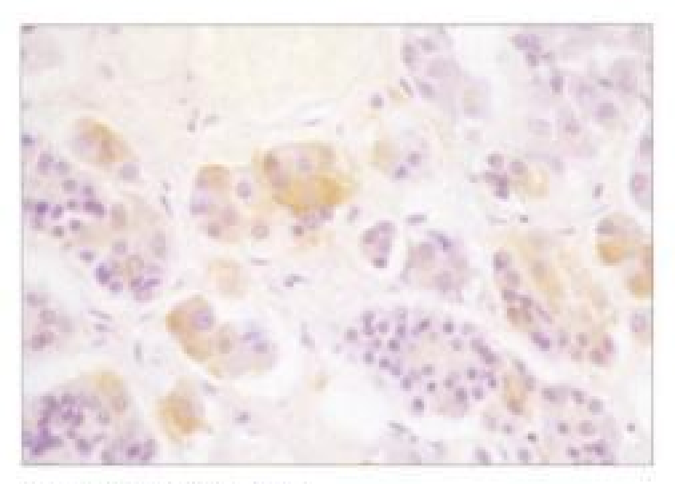


Fig. 14.8 Cellules somatotropes.
Les cellules somatotropes occupent environ 50 % de l'adénohypophyse et sont habituellement volumineuses, de forme ovoïde ou polygonale, ainsi qu'on le voit sur cette coupe où l'immunoperoxydase révèle la GH.
En microscopie électronique, ces cellules contiennent de nombreux granules denses aux électrons, distribués au hasard, mesurant de 300 à 600 nm de diamètre avec une majorité entre 350 et 450 nm. Le réticulum endoplasmique rugueux se dispose en saccules parallèles, disposés le long de la membrane cellulaire.
Les tumeurs développées à partir des cellules somatotropes contiennent des faisceaux sphériques de filaments intermédiaires appelés corps fibreux.

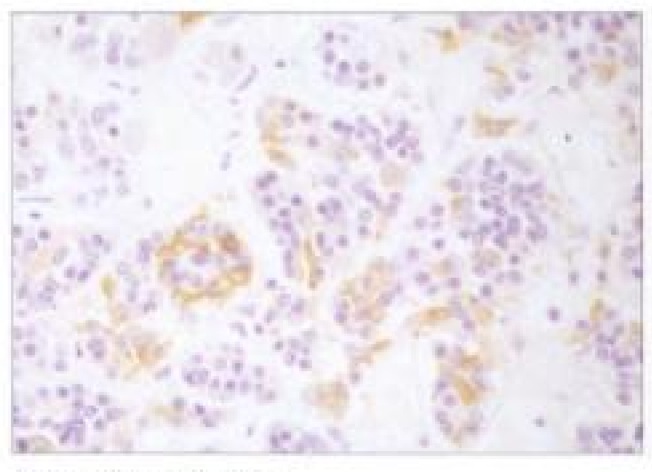


Fig. 14.9 Cellules lactotropes.
Les cellules lactotropes occupent environ 25 % de l'adénohypophyse. Certaines sont arrondies et polygonales, mais la plupart sont comprimées par les cellules adjacentes avec des profils étroits, irréguliers, comme le montre, sur cette coupe, la prolactine révélée par immunoperoxydase. Le nombre et la taille de ces cellules augmentent au cours de la grossesse et pendant la lactation.
En microscopie électronique, les cellules lactotropes possèdent un appareil de Golgi très développé par rapport aux autres cellules de l'adénohypophyse et leurs granules mesurent 200 à 350 nm de diamètre.
Un aspect intéressant est l'existence d'une possible exocytose à la fois sur leurs faces latérales (exocytose égarée) et en position habituelle, près de la membrane basale des capillaires. Cet aspect spécifique peut être utilisé dans le diagnostic de tumeurs hypophysaires à prolactine.

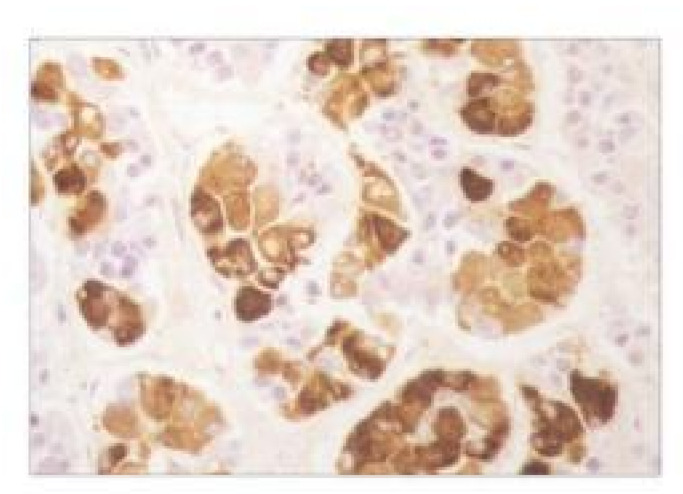


Fig. 14.10 Cellules corticotropes.
Occupant 15 à 20 % de l'adénohypophyse, les cellules corticotropes sont volumineuses et polygonales, comme le montre ici la mise en évidence de l'ACTH par l'immunoperoxydase.
De nombreuses cellules corticotropes possèdent une vacuole non colorée périnucléaire appelée corps énigmatique, dérivée de lysosomes secondaires. Leurs granules sont volumineux (250 à 700 nm de diamètre).
Il existe de gros faisceaux périnucléaires de filaments intermédiaires de cytokératine, bien visibles en microscopie électronique ; ceux-ci sont encore plus développés en cas d'excès de glucocorticoïdes et ils deviennent visibles en microscopie optique sous forme d'inclusions colorées en rose (hyaline de Crooke).

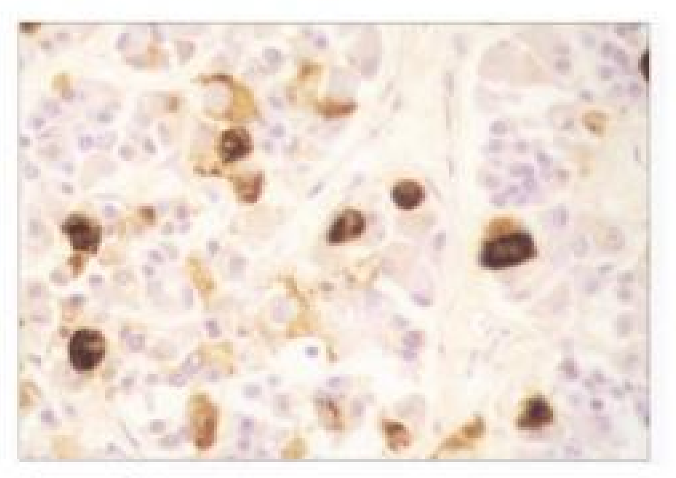


Fig. 14.11 Cellules gonadotropes.
Représentant environ 10 % des cellules adénohypophysaires, les cellules gonadotropes sont dispersées ou assemblées en petits amas au sein de la glande, comme le montre la sous-unité β de la FSH révélée par immunoperoxydase. La FSH et la LH peuvent coexister dans la même cellule.
En microscopie électronique, les granules mesurent 150 à 400 nm de diamètre. Après ablation des ovaires ou des testicules, les cellules gonadotropes présentent une vaste vacuolisation cellulaire, la perte du rétro-contrôle inhibiteur par les stéroïdes gonadiques entraînant une accumulation du produit de sécrétion dans le réticulum endoplasmique qui se dilate. De telles cellules, volumineuses, arrondies et vacuolisées en microscopie optique, sont appelées cellules de castration.

Le lobe intermédiaire de l'adénohypophyse est relativement peu développé chez l'homme.

Le lobe intermédiaire de l'adénohypophyse est situé entre la posthypophyse et le lobe antérieur de l'adénohypophyse (voir Fig. 14.2). Peu développé chez l'homme par rapport à d'autres mammifères, il se limite à quelques glandes pseudo-vésiculaires bordées d'un épithélium cubique simple. Ses cellules sont habituellement immunoréactives pour les hormones corticotropes, suggérant qu'elles pourraient produire des fractions mineures de la β-LPH, de l'α-MSH ou de la β-endorphine plutôt que de l' ACTH.

Le lobe tubéral est un prolongement supérieur de l'adénohypophyse, entourant la tige pituitaire.

Le lobe tubéral est constitué d'une mince couche de cellules épithéliales cubiques. Sur le plan immunohistochimique, la plupart des cellules sont gonadotropes.

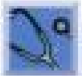
Il contient parfois des amas de cellules pavimenteuses, correspondant à des vestiges embryonnaires de la poche de Rathke, pouvant donner naissance à des kystes, voire des tumeurs.

POSTHYPOPHYSE (OU NEUROHYPOPHYSE)

La posthypophyse est le prolongement de la région hypothalamique du cerveau.

La posthypophyse s'étend vers le bas à travers la tige pituitaire dans la selle turcique (voir Fig. 14.2) et sécrète l'ocytocine et l'hormone antidiurétique (vasopressine ou ADH).

Elle est constituée des axones de neurones dont les corps cellulaires sont situés dans les noyaux supra-optiques et paraventriculaires de l'hypothalamus et de cellules de soutien appelées pituicytes (Fig. 14.13). Les axones se terminent dans la posthypophyse au voisinage d'un riche réseau de vaisseaux capillaires.



ADÉNOME HYPOPHYSAIRE

Tumeur bénigne des cellules endocrines adénohypophysaires, l'adénome est souvent sécrétant, responsable de syndrômes endocriniens. Son traitement est habituellement chirurgical (ablation).

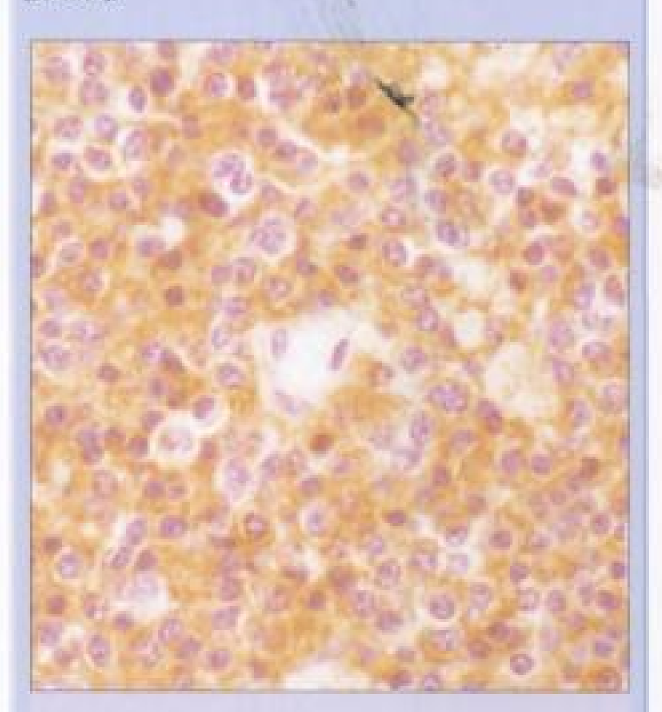


Fig. 14.12 Adénome hypophysaire.
Coupe de l'hypophyse montrant une prolifération des cellules somatotropes. L'hypersécrétion de GH ainsi induite a provoqué une acromégalie.

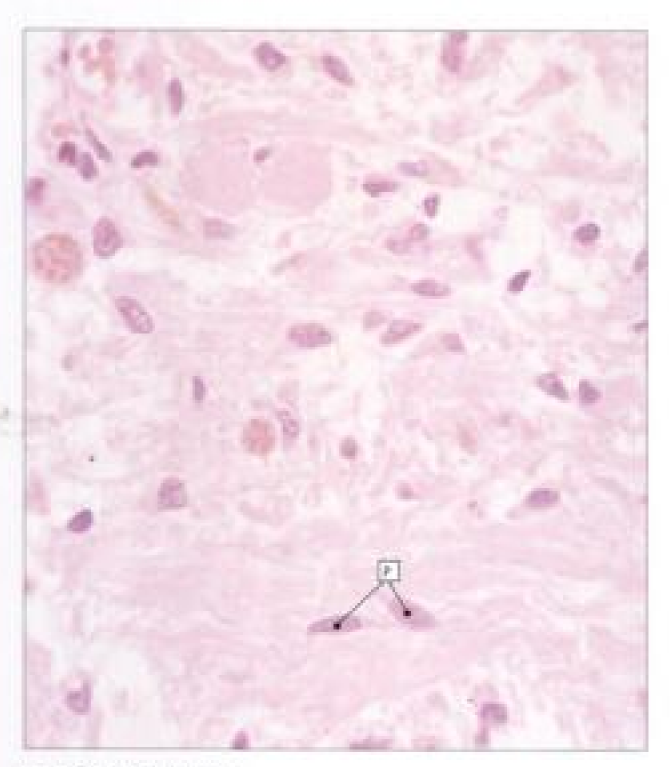


Fig. 14.13 Posthypophyse.
La posthypophyse est constituée d'axones qui naissent de péricaryons situés dans l'hypothalamus ; ils comportent de nombreux granules neurosécrétoires contenant soit de l'ocytocine, soit de l'hormone antidiurétique, liées à une protéine porteuse appelée neurophysine et à de l'ATP. A proximité des capillaires, les axones émettent des dilatations fusiformes remplies de granules neurosécrétoires (corps de Herring).
La posthypophyse contient aussi des cellules gliales spécialisées de forme étoilée, les pituicytes.
Les axones apparaissent ici sous forme d'un fond fibrillaire pâle dans lequel on observe des noyaux de pituicytes (P) et de petits capillaires sanguins.

HYPOTHALAMUS

Les fonctions des systèmes endocriniens et nerveux sont coordonnées par l'hypothalamus.

L'hypothalamus est une région du cerveau constituée de plusieurs amas de neurones qui sécrètent des hormones. Ces hormones stimulent ou inhibent les sécrétions hormonales de l'adénohypophyse et sont transportées à l'hypophyse par voie nerveuse et vasculaire :

- un système particulier de vaisseaux sanguins transporte les hormones hypothalamiques qui agissent ensuite localement sur des cellules endocrines de l'adénohypophyse (Fig. 14.14) ;
- des axones descendent depuis l'hypothalamus dans l'éminence médiane et la tige pituitaire, où ils se terminent, comme dans la posthypophyse, au contact de capillaires sanguins dans lesquels ils libèrent leurs hormones.

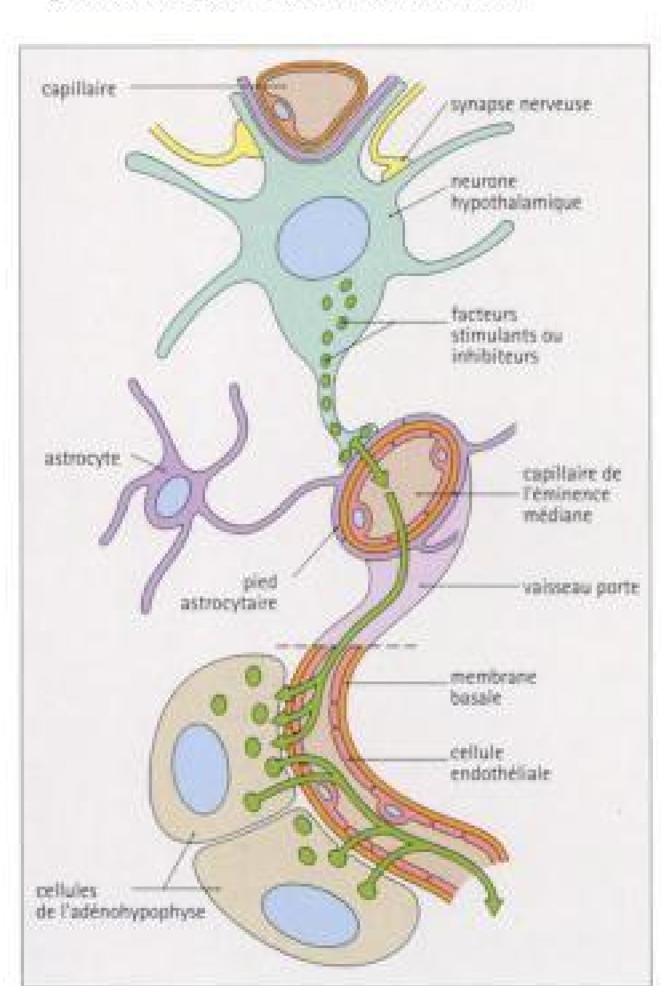


Fig. 14.14 Contrôle hypothalamique de la production hormonale adénohypophysaire.
Les neurones hypothalamiques sécrètent des facteurs stimulants ou inhibiteurs, en réponse à des stimuli chimiques et nerveux. Ces hormones diffusent dans des capillaires au niveau de l'éminence médiane et sont véhiculés jusqu'à l'adénohypophyse par les vaisseaux portes. Les pieds astrocytaires entourant les vaisseaux capillaires constituent une partie de leur barrière de diffusion.



HYPOPHYSE ET HYPOTHALAMUS

- l'adénohypophyse sécrète la prolactine (PRL), l'hormone de croissance (GH), l'ACTH, la TSH, la FSH, la LH et d'autres hormones ;
- la posthypophyse emmagasine et sécrète l'ocytocine et l'ADH, fabriquées dans les noyaux hypothalamiques ;
- l'hypothalamus est en communication directe avec la posthypophyse par l'intermédiaire de la tige pituitaire et avec l'adénohypophyse par l'intermédiaire des vaisseaux portes hypophysaires ;
- l'hypothalamus produit des hormones stimulant ou inhibant la libération d'hormones par l'adénohypophyse.



Hormones hypothalamiques

A l'heure actuelle, on sait que les neurones hypothalamiques produisent huit hormones. Deux d'entre elles, l'ocytocine et l'hormone anti-diurétique (ADH), sont synthétisées dans les corps cellulaires des noyaux supra-optiques et para-ventriculaires de l'hypothalamus. Elles cheminent le long des axones, vers la posthypophyse, à travers la tige pituitaire, et sont libérées dans les capillaires de la posthypophyse.

Les autres hormones hypothalamiques stimulent ou inhibent la sécrétion des hormones antehypophysaires. Elles sont transportées par les vaisseaux portes hypophysaires (voir Fig. 14.14). Ce sont :

- l'hormone de libération de la TSH (Thyrotropin Releasing Hormone, TRH), sécrétée principalement par les noyaux dorso-médians ;
- l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH), sécrétée principalement par les noyaux arqués et pré-optiques ;
- l'hormone de libération de l'hormone de croissance (GHRH), sécrétée principalement par les noyaux arqués ;
- l'hormone de libération de l'ACTH (CRH), sécrétée par la partie antérieure des noyaux para-ventriculaires ;
- l'hormone inhibant l'hormone de croissance (Growth Hormone Inhibiting Hormone, GIH) - encore appelée somatostatine (SS) - sécrétée par les noyaux para-ventriculaires ;
- l'hormone inhibant la sécrétion de prolactine (PIH) - aussi appelée dopamine (DA) - sécrétée par les noyaux arqués.

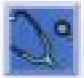
Il n'a pas été mis en évidence d'hormone de libération de la prolactine mais d'autres hormones comme l'ocytocine, le VIP et la TRH exercent cette action.

pôle inférieur, par un isthme situé en avant de la partie inférieure du larynx ; parfois, un petit lobe pyramidal se projette vers le haut à partir de la partie moyenne de l'isthme.

Chaque lobe latéral mesure environ 5 cm de long, 3 à 4 cm de large et 2 à 3 cm d'épaisseur. Chez l'adulte normal, la thyroïde pèse 15 à 20 g ; elle est un peu plus grosse chez l'homme que chez la femme. Toutefois son poids peut varier, en particulier dans des situations pathologiques.

La thyroïde est entourée d'une fine capsule collagène qui émet des septa pénétrant dans la glande, la divisant en lobules irréguliers.

Sur le plan embryologique, la glande dérive d'un bourgeon de cellules endodermiques naissant près de la racine de la langue et qui descend en formant le tractus thyréoglosse. Par la suite, ce tractus s'atrophie et seule la thyroïde persiste en position définitive.



KYSTE DU TRACTUS THYRÉOGLOSSE

Parfois, le tractus thyréoglosse ne régresse pas totalement, quelques fragments pouvant persister sur la ligne médiane du cou, habituellement sous forme d'une traînée de cavités ou de kystes (kystes du tractus thyréoglosse).

La thyroïde contient la substance colloïde, riche en thyroglobuline.

La partie glandulaire de la thyroïde est composée d'un épithélium constituant des unités sphériques tassées les unes contre les autres, les vésicules (ou follicules) (Fig. 14.16).

Chaque vésicule est bordée d'une simple couche cellulaire spécialisée, qui repose sur une membrane basale et entoure une lumière remplie de colloïde thyroïdienne, matériel protéique homogène, coloré en rose par l'hématoxyline éosine (éosinophile) et riche en thyroglobuline, protéine iodée représentant la forme de stockage de T4 (Fig. 14.17). La taille des vésicules varie suivant leur phase : sécrétion ou stockage.

En phase sécrétoire active, les cellules des vésicules thyroïdiennes présentent plusieurs modifications :

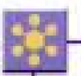
- le réticulum endoplasmique se développe ;
- le nombre de ribosomes libres augmente ;
- l'appareil de Golgi se dilate ;
- les microvillosités de surface augmentent en nombre et en longueur ;
- des gouttelettes intracytoplasmiques (correspondant à de la colloïde contenue dans des vésicules d'endocytose issues d'expansions pseudopodales du cytoplasme du côté luminal) apparaissent.

La synthèse et la dégradation de la thyroglobuline sont contrôlées par l'hypothalamus et l'hypophyse.

Un faible taux sanguin de T4 stimule la production hypothalamique de TRH (Thyrotropin Releasing Hormone) qui, à son tour, stimule la production antéhypophysaire de TSH (Thyroid Stimulating Hormone). La TSH stimule ensuite à la fois la synthèse de thyroglobuline et sa dégradation, ce qui augmente la libération de T4 dans le courant circulatoire capillaire. Lorsque le taux sanguin de T4 augmente, la production de TSH et de TRH diminue.



Fig. 14.16 Thyroïde.
Vésicule thyroïdienne constituée d'un épithélium thyroïdien spécialisé (ET) reposant sur une membrane basale (MB). Ces cellules épithéliales entourent une lumière emplie de colloïde thyroïdienne (CT) et sont recouvertes d'un fin réseau de capillaires (C) entre lesquels s'interposent de fins septa fibreux.



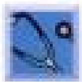
HORMONES THYROÏDIENNES T3 ET T4

Les deux hormones thyroïdiennes, la tri-iodothyronine (T3) et la thyroxine (ou tétra-iodothyronine, T4), sont des dérivés iodinés de la tyrosine.

Les cellules thyroïdiennes produisent principalement de la T4 (la T3 n'étant sécrétée que par 5 à 10 % des cellules) mais la T3 est fonctionnellement plus active.

La plus grande partie de la T3 active est produite dans d'autres tissus (principalement le foie et le rein) par désiodination de la T4.

Dans le plasma, la T3 et la T4 sont en grande partie liées à une protéine, la TBG (Thyroxine Binding Globulin) ; vraisemblablement, seule leur forme libre (non liée) est physiologiquement active.



THYROTOXICOSE

Dans la thyrotoxicose, le nombre et la taille des cellules épithéliales thyroïdiennes augmentent, ainsi que leur activité, d'où production excessive de thyroxine (Fig. 14.18).

Cliniquement apparaissent alors une perte de poids, une intolérance à la chaleur (liée à une augmentation du métabolisme de base), un tremblement, une tachycardie et une exophtalmie (liée à une hypertrophie des tissus de soutien de l'orbite).

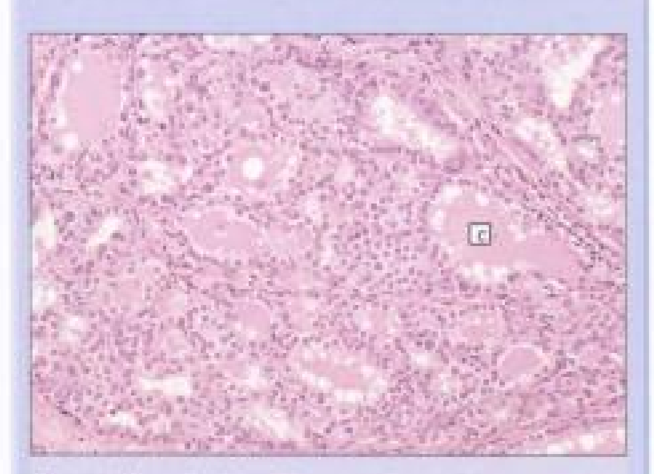


Fig. 14.18 Hyperplasie thyroïdienne avec thyrotoxicose. Aspects caractéristiques de l'hyperplasie thyroïdienne. L'augmentation du nombre de cellules épithéliales se traduit par le développement de plis papillaires de l'épithélium vésiculaire ; de plus, chaque cellule épithéliale est volumineuse, cylindrique, et les bords de la colloïde (C) sont irréguliers, indiquant sa résorption active afin d'excréter T3 et T4 dans le système capillaire sanguin.

La thyroïde produit également la calcitonine.

La calcitonine est une hormone qui inhibe la résorption osseuse par les ostéoclastes, antagonisant ainsi l'action de la parathormone (voir page 263) et diminuant le taux sanguin de calcium. Elle augmenterait la minéralisation de l'ostéoïde.

Les cellules produisant la calcitonine (cellules C) sont dispersées entre les cellules bordant les vésicules thyroïdiennes (follicules), mais elles se regroupent parfois en petits îlots dans la paroi d'une vésicule, ou en amas plus gros dans les espaces interstitiels séparant des vésicules adjacentes. Cette dernière localisation, plus fréquente chez des animaux comme le chien, explique leur ancien nom de " cellules parafolliculaires ".

Les cellules C sont de petites cellules pâles, difficiles à voir avec les colorations de routine, mais plus faciles à identifier soit en microscopie électronique, soit en utilisant des marquages à l'immunoperoxydase (Fig. 14.19). En microscopie électronique, on peut mettre en évidence des granules neurosécrétoires à centre dense, caractéristiques des cellules neuro-endocrines.

La sécrétion de calcitonine semble être contrôlée directement par le taux sanguin de calcium.

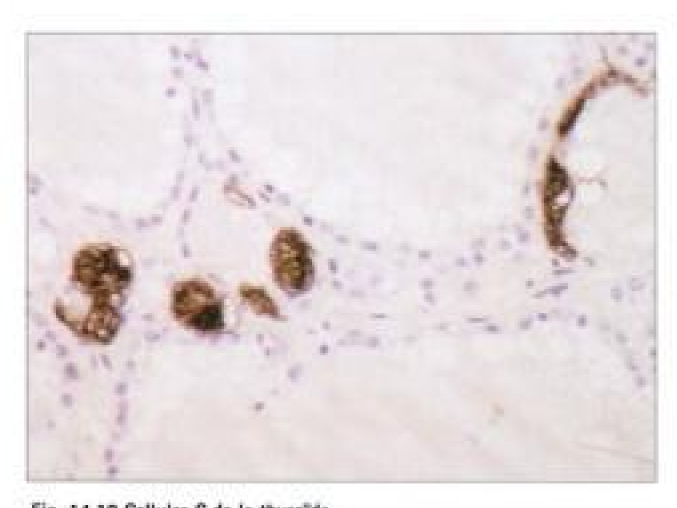


Fig. 14.19 Cellules C de la thyroïde. Distribution des cellules C (mises en évidence par une méthode à l'immunoperoxydase pour la calcitonine) dans une thyroïde humaine adulte ; elles sont dispersées entre les cellules bordant les vésicules thyroïdiennes et apparaissent isolées, en amas ou comme des îlots interstitiels. Au sein des vésicules, les cellules sont en général proches de la membrane basale, sans contact apparent avec la lumière contenant la colloïde.



THYROÏDE

- les cellules des vésicules thyroïdiennes synthétisent et sécrètent la thyroxine (T4) ;
- la thyroxine est stockée sous forme de thyroglobuline dans la colloïde située dans la lumière des vésicules thyroïdiennes ;
- la synthèse et la libération de la thyroxine sont contrôlées par une hormone antehypophysaire (TSH), elle-même sous la dépendance d'une hormone hypothalamique (TRH) ;
- les cellules C (souvent interstitielles) sécrètent la calcitonine en réponse à une hypercalcémie.

PARATHYROÏDES

Les glandes parathyroïdes sécrètent la parathormone qui intervient dans l'homéostasie calcique.

Les parathyroïdes, au moins au nombre de quatre et jusqu'à huit chez certains sujets, sont de petites glandes endocrines pâles, brunâtres. Elles sont habituellement ovoïdes, mais peuvent être aplaties par leur moulage sur des organes ou des tissus adjacents.

Chaque glande mesure en moyenne 5 mm de long, 3 mm de large et 1 à 2 mm d'épaisseur, mais leur taille varie considérablement avec l'âge et le métabolisme calcique. Chez l'adulte, chaque glande pèse environ 130 mg ; elles sont légèrement plus volumineuses chez la femme que chez l'homme.

Les parathyroïdes sont situées dans le cou, tout contre la face postérieure de la thyroïde, mais leur localisation précise est variable. Elles dérivent des troisième et quatrième poches branchiales. Celles qui dérivent de la troisième poche sont proches du pôle thyroïdien inférieur, alors que celles qui dérivent de la quatrième poche sont proches du pôle thyroïdien supérieur ; ces dernières sont souvent incluses dans la capsule de la thyroïde et paraissent intrathyroïdiennes.

Les parathyroïdes inférieures ont une localisation extrêmement variable. Dans la moitié des cas, elles se situent à la face antérieure ou postérieure du pôle inférieur des lobes latéraux, dans l'autre, juste sous le pôle inférieur, à proximité du thymus.

Parfois même, on les retrouve dans le médiastin, au sein de vestiges thymiques.

Les glandes parathyroïdes sont constituées de trois types cellulaires principaux.

Chez l'adulte normal, la parathyroïde est entourée d'une fine capsule fibreuse et contient trois types cellulaires :

- les adipocytes ;
- les cellules principales produisant la parathormone ;
- les cellules oxyphiles.

Les adipocytes apparaissent dans la parathyroïde à la puberté et leur nombre augmente progressivement jusqu'à l'âge de 40 ans ; ensuite, leur proportion reste relativement constante, bien qu'ils puissent se raréfier avec le grand âge. Ils constituent un tissu de soutien au sein duquel les cellules principales et oxyphiles se disposent en cordons et en amas, proches d'un fin réseau capillaire sanguin.

Lorsqu'il existe un besoin accru persistant d'hormone parathyroïdienne, par exemple en cas d'hypocalcémie par insuffisance rénale, les cellules principales augmentent en nombre (hyperplasie) aux dépens des adipocytes.

Les cellules principales constituent les éléments endocriniens actifs de la glande.

Les cellules principales de la parathyroïde, d'environ 8 à 10 µm de diamètre, sont grossièrement sphériques. Leur noyau est petit, arrondi, très chromatique et central, et leur cytoplasme est habituellement pâle rose-pourpre (Fig. 14.20) ; à certains stades fonctionnels cependant, ces cellules se vacuolisent et se chargent en glycogène et en lipides, et sont parfois appelées " cellules claires ".

Les cellules principales sont les cellules hormono-sécrétantes de la parathyroïde, et leur ultrastructure varie selon leur activité (phases de repos, de synthèse ou d'excrétion hormonale). Dans leur cytoplasme, souvent en périphérie, on trouve des granules neuro-endocrines entourés d'une membrane, contenant de la parathormone. En phase de synthèse, des empilements de réticulum endoplasmique rugueux et un appareil de Golgi actif apparaissent. En phase de repos, on retrouve toujours les granules neuro-endocrines mais l'appareil de Golgi est peu développé et le réticulum moins abondant ; on peut également observer des granules de glycogène et de petites gouttelettes lipidiques. Ces derniers sont moins visibles en phase de synthèse hormonale, mais le sont davantage après l'excrétion de l'hormone stockée.

Chez l'adulte, quand le bilan calcique est normal, près de 80 % des cellules principales sont en phase de repos. En cas d'hypercalcémie, toutes les cellules peuvent devenir quiescentes (et contenir de nombreuses gouttelettes lipidiques fines) ; à l'inverse, en cas d'hypocalcémie (transitoire ou permanente), le nombre de cellules actives augmente. En microscopie optique, une cellule principale en phase de synthèse ou d'excrétion peut être identifiée grâce à son cytoplasme pourpre et à l'absence de gouttelettes lipidiques.

Les cellules oxyphiles, plus grandes que les cellules principales, présentent un cytoplasme éosinophile abondant.

Les cellules oxyphiles, dont le diamètre dépasse 10 µm, possèdent un cytoplasme abondant, très éosinophile et granulaire, du fait de la présence de nombreuses mitochondries ; leur noyau est petit, sphérique, fortement coloré.

En microscopie électronique, le cytoplasme des cellules oxyphiles apparaît bourré de nombreuses mitochondries volumineuses actives, alors que les ribosomes libres et les granules de glycogène sont rares, tout comme le réticulum endoplasmique et les vacuoles de sécrétion, indiquant que les cellules ne sont pas actives sur le plan endocrinien. Des formes cellulaires intermédiaires, ayant des caractères communs aux cellules oxyphiles et aux cellules principales, sont parfois observées.

Les cellules oxyphiles sont peu nombreuses avant la puberté mais leur nombre augmente progressivement chez l'adulte jeune où elles se disposent soit isolément, soit en amas. Chez le sujet âgé, elles sont souvent nombreuses et forment parfois des nodules pseudo-tumoraux, de forme ovale ou arrondie, au sein d'une parathyroïde de taille normale.

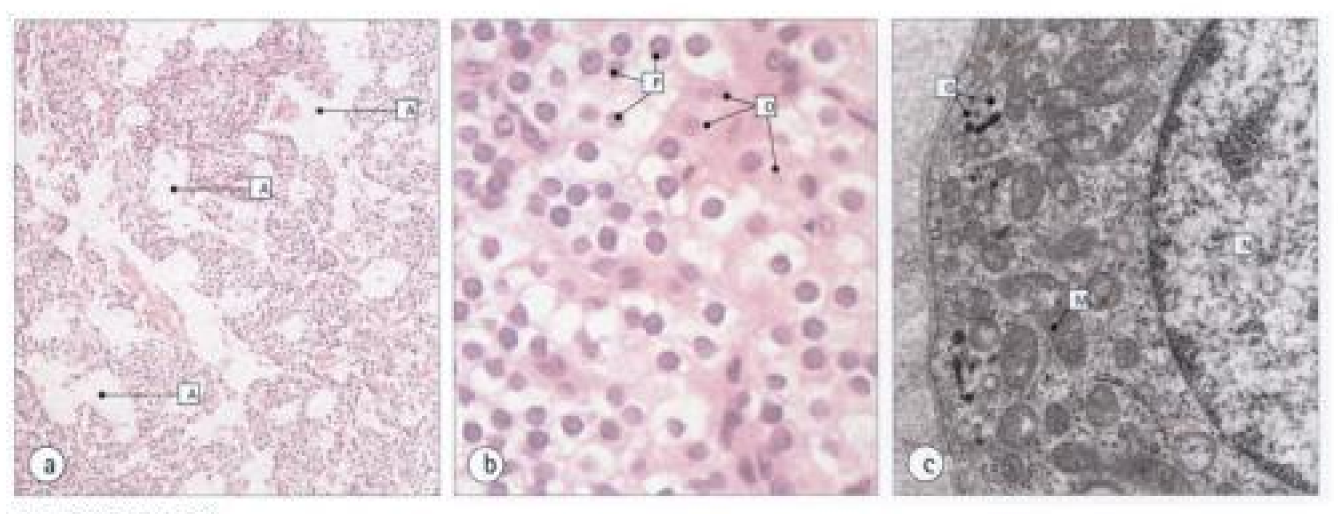


Fig. 14.20 Parathyroïde.

ⓐ Coupe de parathyroïde colorée à l'H.E., à faible grossissement. Noter les adipocytes (A) non colorés.

ⓑ Coupe de parathyroïde colorée à l'H.E., à fort grossissement, montrant des cellules principales (P) et oxyphiles (O).

ⓒ Microphotographie électronique de parathyroïde montrant le bord d'une cellule oxyphile et son noyau (N). Noter les granules neuro-sécrétoires périphériques (G) et les nombreuses mitochondries (M) dans cette cellule au repos.



TROUBLES DE LA SÉCRÉTION DE PARATHORMONE

La parathormone maintient la calcémie, en particulier en mobilisant le calcium à partir du pool osseux, de telle sorte qu'un excès de parathormone a un effet destructeur sur l'os. Un tel hyperparathyroïdisme peut être primaire ou secondaire :

- L'hyperparathyroïdisme primaire résulte d'une tumeur bénigne (adénome) de l'une des glandes parathyroïdes (Fig. 14.21) et provoque une hypercalcémie.
- L'hyperparathyroïdisme secondaire se manifeste par une hyperplasie généralisée de toutes les glandes parathyroïdes en réponse à une diminution de la calcémie par élimination excessive de calcium dans les urines. L'affection primitive est en général rénale (hyperparathyroïdisme rénal).

Une hypercalcémie persistante peut produire des symptômes systémiques sévères associant faiblesse musculaire, vertiges, léthargie et soif intense, et prédispose au dépôt de sels calciques dans les tissus, en particulier les vaisseaux sanguins (calcifications hétérotopiques).

L'hypocalcémie est habituellement secondaire à l'ablation chirurgicale totale ou sub-totale des glandes parathyroïdes mais peut aussi résulter d'une fuite rénale ou d'une insuffisance d'apport de calcium (malnutrition ou malabsorption intestinale).

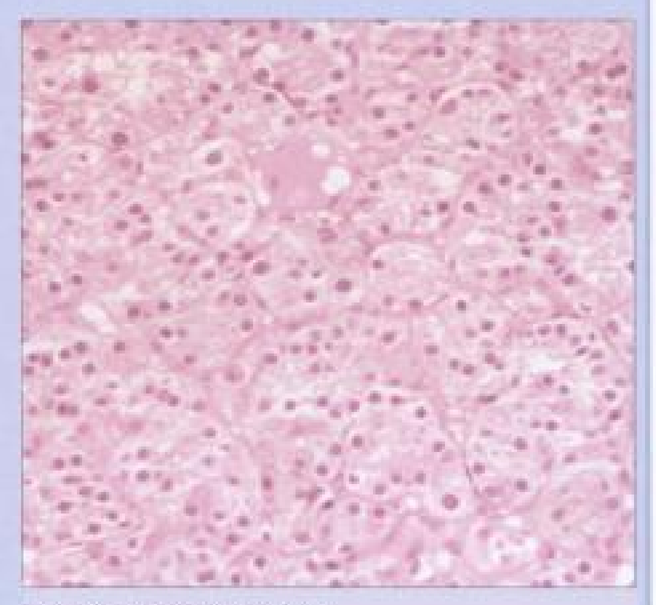


Fig. 14.21 Adénome parathyroïdien.
Tumeur bénigne (adénome) de la parathyroïde. La tumeur est constituée de plages de cellules principales sécrétant de la parathormone.
De telles tumeurs sont traitées par exérèse chirurgicale.

Hidden page

Hidden page

Hidden page

Chaque îlot est constitué de plusieurs types de cellules endocrines.

Chacun des types cellulaires est spécialisé dans la sécrétion d'une hormone donnée. La nomenclature de ces types cellulaires individuels est complexe. Dans ce livre, nous adopterons la méthode la plus simple consistant à identifier les cellules par leur sécrétion principale ; nous signalerons entre parenthèses les autres dénominations.

Il existe, dans les îlots de Langerhans, quatre types cellulaires principaux et au moins deux populations cellulaires annexes.

Par rapport au nombre total de cellules endocrines pancréatiques, les proportions des types cellulaires principaux sont les suivants :

- environ 70 % des cellules sécrètent de l'insuline et de l'amyline (cellules B ou β)(Fig. 14.29) ;
- environ 20 % des cellules sécrètent du glucagon (cellules A ou α)(Fig. 14.30) ;
- environ 5 à 10 % des cellules sécrètent de la somatostatine (cellules D, δ ou de type III)(Fig. 14.31) ;
- environ 1 à 2 % des cellules sécrètent du polypeptide pancréatique (cellules PP ou F). Ces cellules, comparativement peu nombreuses lorsqu'on examine un bloc de pancréas pris au hasard, prédominent dans le lobe postérieur du pancréas au niveau de la tête et du corps. Elles sont également dispersées dans les parois des canaux. Leurs vacuoles sécrétrices sont sphériques, avec un noyau central dense aux électrons, entouré d'une zone claire étendue.

Les types cellulaires mineurs sont :

- les cellules sécrétant le peptide intestinal vasoactif (VIP)(cellules D1 ou de type IV) ;
- les cellules à sécrétion mixte (cellules EC ou entérochromaffines).

Les types cellulaires mineurs sont peu abondants dans les îlots et se dispersent également dans les constituants exocrines et canalaires. Les cellules à sécrétion mixte produisent sans doute un certain nombre de peptides actifs, dont la sérotonine, la motiline et la substance P.

La gastrine, hormone gastrique, peut être sécrétée en excès par un certain nombre de tumeurs insulaires mais sa sécrétion par les îlots pancréatiques normaux n'a pas été formellement établie.

Les îlots comprennent un réseau complexe de capillaires à l'endothélium fenêtré.

Ces capillaires naissent de petites artérioles en dehors des îlots et, après avoir vascularisé l'îlot, fusionnent avec des capillaires de la partie exocrine du pancréas. Le caractère fenêtré de l'endothélium est commun aux tissus endocrines.



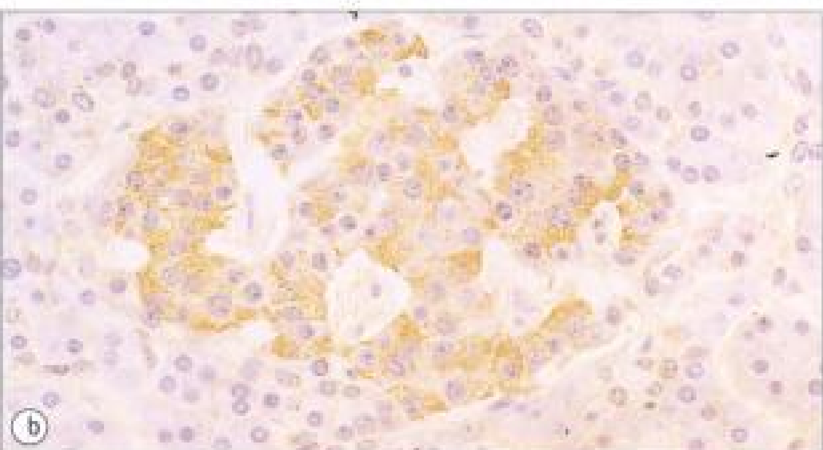


Fig. 14.29 Cellules insulino-sécrétantes.
ⓐ Méthode immunohistochimique pour la mise en évidence de l'insuline.
ⓑ Méthode immunohistochimique pour la mise en évidence de l'amyline (même îlot).
Les cellules sécrétant l'insuline et l'amyline occupent la partie centrale des îlots de Langerhans et sont les plus abondantes. Elles possèdent un réticulum endoplasmique rugueux bien développé, un important appareil de Golgi et de nombreuses vésicules sécrétoires d'environ 300 nm de diamètre. Les vésicules possèdent un centre opaque aux électrons sous forme d'une structure cristalline rhomboïde ou polyédrique entourée d'un halo clair limité par une fine membrane. Dans certaines vésicules, le centre manque, probablement du fait d'une libération récente d'insuline (le centre dense est sans doute composé d'insuline couplée à du zinc). Le peptide amyline modulerait l'action de l'insuline.

Les îlots pancréatiques sont innervés par le système nerveux autonome.

Les terminaisons nerveuses sympathiques et parasympathiques viennent au contact d'environ 10 % des cellules. Il existe des jonctions communicantes (" gap junctions ")bien développées entre cellules insulaires voisines, ce qui permettrait la transmission du stimulus nerveux à toutes les cellules de l'îlot. Le système nerveux autonome innerve également les vaisseaux sanguins et agit sans doute sur la perfusion insulaire.

La stimulation parasympathique augmente la sécrétion d'insuline et de glucagon, tandis que la stimulation sympathique inhibe la libération d'insuline.

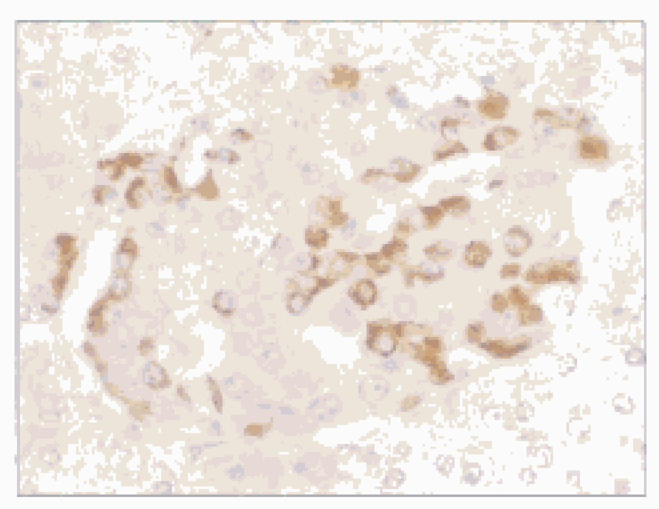


Fig. 14.30 Cellules à glucagon.
Les cellules à glucagon sont situées essentiellement à la périphérie des îlots pancréatiques, comme le montre ici la mise en évidence du glucagon par l'immunoperoxydase.

Les cellules sécrétrices de glucagon possèdent des caractères ultrastructuraux identiques à ceux des cellules à insuline, mais leurs vésicules sécrétoires sont plus petites et leur corps dense aux électrons est plus sphérique et habituellement excentré.

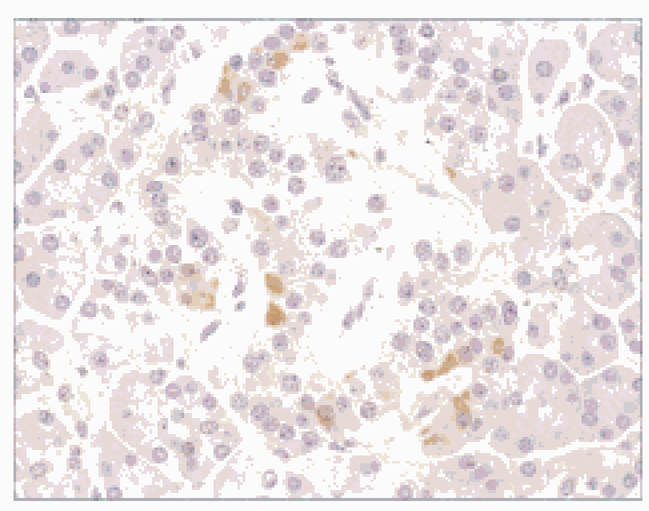


Fig. 14.31 Cellules à somatostatine.
Les cellules à somatostatine, minoritaires, se répartissent, chez l'homme, de façon apparemment aléatoire, comme le montre l'immunoperoxydase sur cette coupe. Certains îlots contiennent un nombre substantiel de ces cellules, d'autres n'en contiennent pas.

Les vésicules sécrétrices de ces cellules sont plus grandes que celles des cellules à insuline et à glucagon, mesurant jusqu'à 350 nm de diamètre, et leur centre est beaucoup moins opaque aux électrons.

OVAIRES ET TESTICULES

Les ovaires et les testicules produisent les gamètes, mais ils ont également une fonction endocrine (voir Chapitre 16, pages 309-319, et Chapitre 17).

SYSTÈME NEURO-ENDOCRINIEN DIFFUS

INTRODUCTION

Jusqu'ici, nous n'avons décrit que les cellules endocrines qui se regroupent pour constituer des glandes individualisées. Il existe cependant de nombreuses cellules neuro-endocrines dispersées produisant des hormones et des peptides actifs, dont la plupart agissent sur l'environnement local plus qu'à distance. Pratiquement toutes ces cellules appartiennent au système APUD, ou système neuro-endocrinien diffus, et possèdent les caractères communs suivants :

- captation et décarboxylation de précurseurs d'amines, produisant des amines vasoactives, des peptides et des hormones (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation, cellules APUD) ;
- présence d'organites cytoplasmiques caractéristiques, appelés granules à centre dense, vésicules neurosécrétoires ou vésicules cerclées.

Elles possèdent une structure de base commune, avec une zone centrale dense aux électrons (habituellement sphérique, parfois plus irrégulière), bordée d'un halo clair, lui-même entouré d'une fine membrane distincte. Quelle que soit la forme du centre dense, la vésicule est généralement sphérique ou ovalaire, de taille variant de 100 à 600 nm de diamètre. La forme, la largeur du halo clair et la densité électronique du centre dépendent de la nature de l'amine, du peptide ou de l'hormone sécrétés. Dans certains cas, la sécrétion est sous contrôle nerveux.

Certaines cellules neuro-endocrines sont décrites ailleurs : cellules médullosurrénaliennes (voir page 266), cellules C à calcitonine (voir page 261), cellules insulaires pancréatiques

Hidden page

- D'autres cellules neuro-endocrines sont regroupées en amas qui font saillie dans la lumière trachéobronchique ou alvéolaire. Ces agrégats, appelés corps neuro-épithéliaux, particulièrement nombreux aux points de ramification des voies aériennes, reçoivent des axones non myélinisés provenant des nerfs péribronchiques et péribronchiolaires (voir Fig. 10.11).

Le cytoplasme de ces différentes cellules neuro-endocrines contient de nombreuses vésicules neurosécrétoires. De la sérotonine, de la bombésine, de la calcitonine, de la leucine-enképhaline, ont été mises en évidence au sein de ces cellules.

Chez l'homme, les cellules neuro-endocrines du tractus respiratoire sont plus nombreuses et bien visibles à la naissance, se raréfiant rapidement par la suite ; chez certains animaux en revanche, en particulier les rongeurs, elles restent nombreuses pendant toute la vie.

PARAGANGLIONS

Les paraganglions sont des glandes neuro-endocrines spécialisées du système nerveux autonome.

Les paraganglions sont constitués de grosses cellules neuro-endocrines contenant des vésicules neurosécrétoires. Ceux que l'on connaît le plus contiennent des amines actives ou des hormones peptidiques et sont ainsi considérés comme partie intégrante du système neuro-endocrinien.

Dans de nombreux cas, leur fonction précise et la nature de leurs sécrétions sont mal connues, mais on sait que certains des plus grands paraganglions situés dans le thorax et le cou (par exemple, corpuscules aortiques et carotidiens) jouent un rôle de chémorécepteurs.

La taille des paraganglions est très variable, s'échelonnant entre des amas de quelques cellules entourant des nerfs, uniquement visibles en microscopie, à des structures atteignant 3 mm de diamètre, macroscopiquement détectables. Les paraganglions les plus volumineux sont les paraganglions intercarotidiens (corpuscules carotidiens) et aortico-sympathiques (organe de Zuckerkandl).

Les paraganglions sont constitués de cellules principales, de cellules de soutien et de vaisseaux sanguins.

Histologiquement, les paraganglions sont constitués majoritairement de cellules principales, cellules neuro-endocrines contenant des vésicules neurosécrétoires, disposées en amas ou en nids grossièrement arrondis («zellerballen»). Chaque amas est entouré d'une membrane basale et entre en contact étroit avec des capillaires à l'endothélium fenêtré.

Les cellules neuro-endocrines sont de deux types :

- les plus nombreuses, les cellules claires, possèdent un cytoplasme pâle et vacuolisé contenant quelques vésicules neurosécrétoires sphériques, denses aux électrons, d'un diamètre de 100 à 150 nm environ ;
- les plus rares, les cellules sombres, possèdent un cytoplasme plus sombre contenant de nombreuses vésicules neurosécrétoires polymorphes, souvent irrégulières, d'un diamètre de 50 à 250 nm.

Entre les cellules neuro-endocrines et les capillaires se trouvent des cellules de soutien aplaties, les cellules sustentaculaires (Fig. 14.33). Ces cellules, représentant 35 à 45 % des cellules des paraganglions, ont un noyau allongé, fusiforme, et un cytoplasme pâle aux limites mal visibles. Localisées en périphérie des amas de cellules neuro-endocrines, elles ressemblent beaucoup aux cellules de Schwann (voir Chapitre 6) tant en microscopie optique qu'électronique ; elles émettent des prolongements cytoplasmiques dans les amas de cellules neuro-endocrines et autour des axones.

Les paraganglions sont richement innervés à la fois par les systèmes sympathique et parasympathique.

Les corpuscules carotidiens et aortiques sont des paraganglions jouant un rôle important.

Entre les branches interne et externe de chacune des carotides primitives, se trouve, au sein du tissu conjonctif de soutien, un corpuscule carotidien unique ovalaire. Chaque corpuscule carotidien mesure environ 3x2x2 mm et pèse entre 5 et 15 mg.

Proportionnellement plus volumineux chez l'enfant et l'adolescent, les corpuscules carotidiens diminuent progressivement de taille avec l'âge, sauf chez les sujets présentant une hypoxie chronique secondaire à une maladie pulmonaire ou à des conditions de vie particulières (vie en haute altitude avec faible pression partielle en oxygène). Chez ces sujets, les corpuscules carotidiens sont hyperplasiques (augmentation du nombre de cellules) et peuvent atteindre un poids de 40 mg.

Le corpuscule carotidien possède la structure générale de tous les paraganglions (voir Fig. 14.33) et, chez l'homme, les seuls peptides que l'on a pu y identifier sont les enképhalines. Dans d'autres espèces, comme le chat, on a pu y mettre en évidence d'autres peptides comme le VIP, la substance P et les catécholamines.

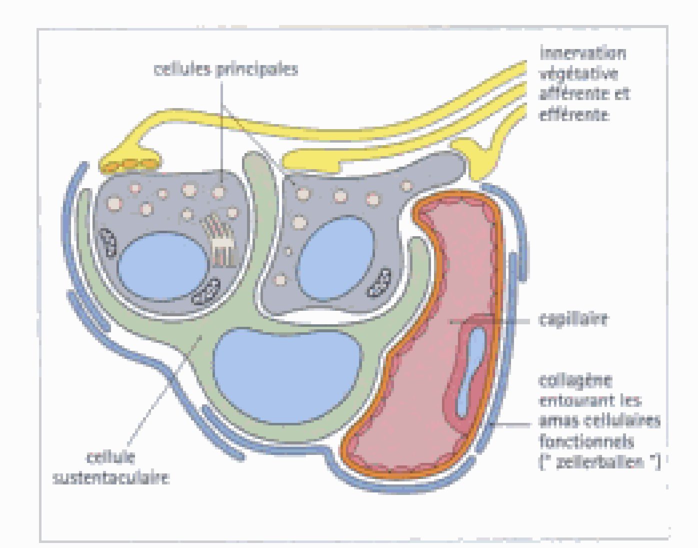


Fig. 14.33 Paraganglion.
Structure d'un paraganglion, constitué de cellules principales arrangées en amas, entourées de cellules sustentaculaires et de capillaires.

Hidden page



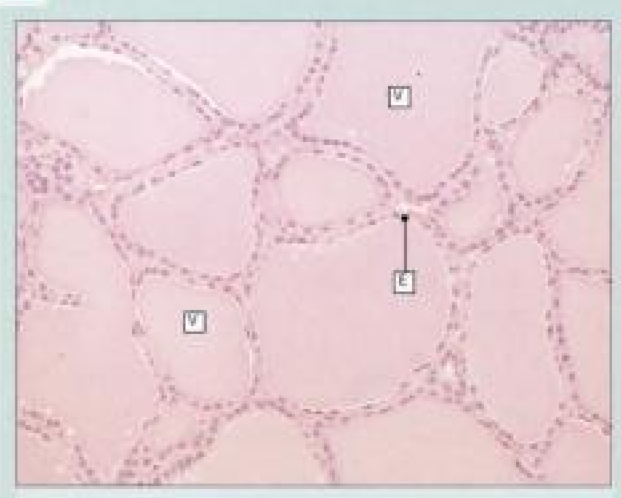




Fig. 14.35 Thyroïde.
Thyroïde humaine normale constituée de vésicules de taille variable (V) remplies d'une colloïde colorée en rose. Ici, les vésicules thyroïdiennes sont en phase de stockage, ce qui explique que l'épithélium de bordure (E) soit cubique ou aplati et que la colloïde stockée emplisse la vésicule. Il existe un réseau capillaire complexe entre les vésicules adjacentes. Les détails des cellules épithéliales thyroïdiennes en phase active sont illustrés par la figure 14.17 et ceux des cellules thyroïdiennes sécrétant la calcitonine par la figure 14.19.

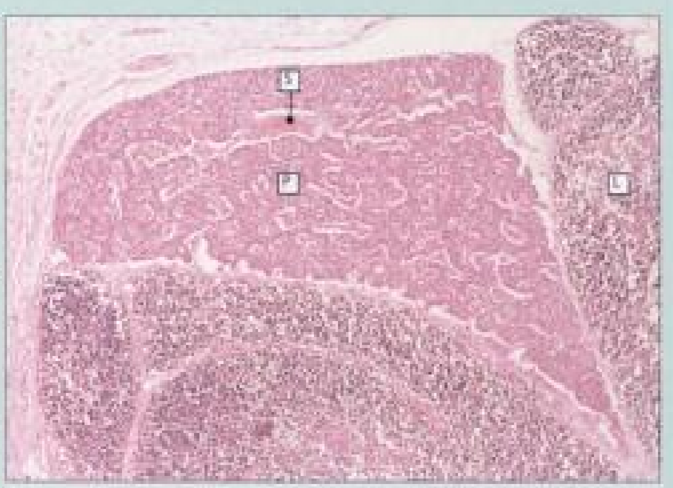


Fig. 14.36 Parathyroïde.
Parathyroïde (P) en relation étroite avec du tissu lymphoïde (L). Ici (chez l'enfant), la parathyroïde est presqu'exclusivement constituée de cellules endocrines séparées par des septa fibreux (S) riches en vaisseaux sanguins. Avec l'âge, le tissu adipeux se développe progressivement au sein de la glande (voir page 262). Les différents types cellulaires de la parathyroïde sont illustrés à la figure 14.20.

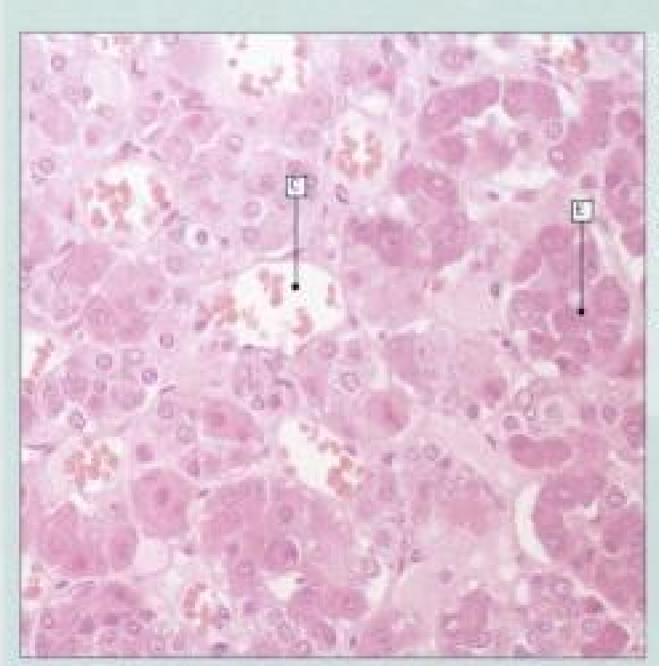


Fig. 14.37 Hypophyse.
Adénohypophyse humaine colorée à l'H.E. montrant des amas de cellules endocrines dont le cytoplasme est différemment coloré par l'éosine. Les cellules les plus éosinophiles (E) sécrètent l'hormone de croissance; l'identité des autres types cellulaires ne peut être établie avec certitude que par immunohistochimie (voir Fig. 14.8 à 14.11), bien que d'autres méthodes de coloration spéciale permettent d'en caractériser certaines (voir Fig 14.6)

Les espaces séparant les amas de cellules endocrines hypophysaires sont occupés par un réseau capillaire complexe (C).



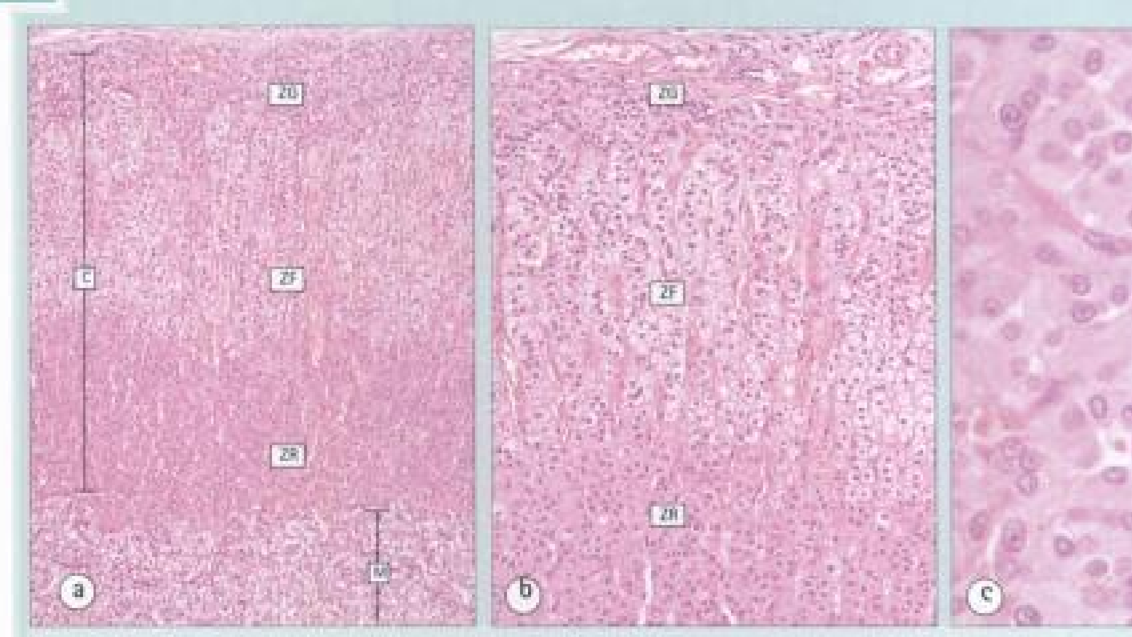




Fig. 14.38 Glande surrénale.
(a) Cortex surrénalien (C) et médullaire (M) à faible grossissement. Trois zones distinctes sont visibles dans le cortex : la zone glomérulée (ZG), la zone fasciculée (ZF) et la zone réticulée (ZR).
(b) Cortex surrénalien à plus fort grossissement. Notez la zone glomérulée (ZG), la zone fasciculée (ZF) et la zone réticulée (ZR). La zone fasciculée est la zone moyenne, constituée de cellules pâles riches en gouttelettes lipidiques. Les détails histologiques des cellules de ces zones sont montrés dans les figures 14.23 à 14.25.
(c) Médullosurrénale à moyen grossissement, constituée de cellules irrégulières au cytoplasme granuleux. Ces cellules, qui contiennent de nombreuses vésicules neuro-endocrines, sécrètent l'adrénaline et la noradrénaline (voir Fig. 14.26). Il existe un riche réseau capillaire associé.



1. LES CELLULES ÉPITHÉLIALES DES ACINI THYROÏDIENS
   (a) synthétisent et sécrètent la calcitonine
   (b) peuvent transformer l'iodure en iode
   (c) peuvent dégrader la thyroglobuline avec libération d'hormones thyroïdiennes actives
   (d) sont sous la dépendance de la TSH provenant de l'hypothalamus
   (e) peuvent proliférer et provoquer une hyperthyroïdie
2. LES GLANDES PARATHYROÏDES
   (a) sont toujours au nombre de quatre
   (b) sécrètent la parathormone en réponse à une hypercalcémie
   (c) contiennent des cellules principales qui représentent l'élément hormono-sécrétant des parathyroïdes
   (d) contiennent une quantité variable de tissu adipeux
   (e) peuvent être le siège de tumeurs bénignes à l'origine de destruction osseuse
3. ATTRIBUEZ À CHAQUE COMPOSANT DE LA GLANDE SURRÉNALE SA SÉCRÉTION PRINCIPALE
   (a) zone réticulée
   (b) médullaire
   (c) zone fasciculée
   (d) zone glomérulée

   i. cortisol — iii. androgènes
   ii. aldostérone — iv. (nor) adrénaline
4. L'HYPOPHYSE
   (a) est divisée en deux parties, une partie antérieure (neurohypophyse) et une partie postérieure (adénohypophyse)
   (b) est irriguée par des vaisseaux sanguins provenant de l'hypothalamus
   (c) sécrète l'ADH à partir de l'adénohypophyse
   (d) possède des cellules sécrétant l'hormone de croissance, principalement localisées au niveau des parties latérales de l'adénohypophyse
   (e) est située dans la selle turcique

15. Appareil urinaire

INTRODUCTION

La fonction essentielle de l'appareil urinaire est la production, le stockage et l'élimination de l'urine.

L'urine est une solution aqueuse d'anions et de cations en excès et de la plupart des métabolites de l'organisme, en particulier ceux qui pourraient être toxiques en cas d'accumulation.

Les principaux métabolites sont les dérivés azotés des protéines tels que l'urée et la créatinine. La composition et la concentration de l'urine peuvent varier pour maintenir l'homéostasie.

La production et la composition de l'urine sont sous le contrôle du rein, alors que son stockage et son élimination sont réalisés par la vessie.

Le système pyélocaliciel et les uretères conduisent l'urine des reins à la vessie, d'où elle est évacuée par l'urètre. Etant donnée leur fonction simple, les calices, les bassinets, les uretères, la vessie et l'urètre ont une structure relativement élémentaire (voir page 305).

Au contraire, les reins qui effectuent des fonctions biochimiques et physiologiques nombreuses, importantes, pour produire l'urine, ont une structure complexe.

DESCRIPTION DE L'APPAREIL URINAIRE

L'aspect général des différentes parties de l'appareil urinaire est illustré sur la figure 15.1.

Les reins sont des organes pleins, en forme de haricot, haut situés entre la paroi abdominale postérieure en arrière et le péritoine en avant.
La partie concave de chaque rein est orientée vers la ligne médiane, où se trouvent l'aorte et la veine cave inférieure. Cette partie concave est appelée le hile, siège de l'arrivée de l'artère rénale, de l'émergence de la veine rénale et des voies urinaires excrétrices.

Le système pyélocaliciel et les uretères sont des tubes musculaires creux, bordés par un épithélium spécialisé, qui n'est pas altéré par les variations de l'osmolarité de l'urine et de la concentration en substances toxiques qu'elle contient. La paroi des tubes est composée de muscles lisses capables de pousser le liquide vers la vessie, par alternance coordonnée de contraction et relâchement. Ce mécanisme est appelé le péristaltisme.

La vessie est un réservoir et une pompe.
La vessie a globalement la même structure que le système caliciel, le bassinet et les uretères, mais la disposition des fibres musculaires y est plus complexe, pour lui permettre d'agir à la fois comme réservoir d'urine et comme pompe pour chasser l'urine à travers l'urètre, sous contrôle volontaire.

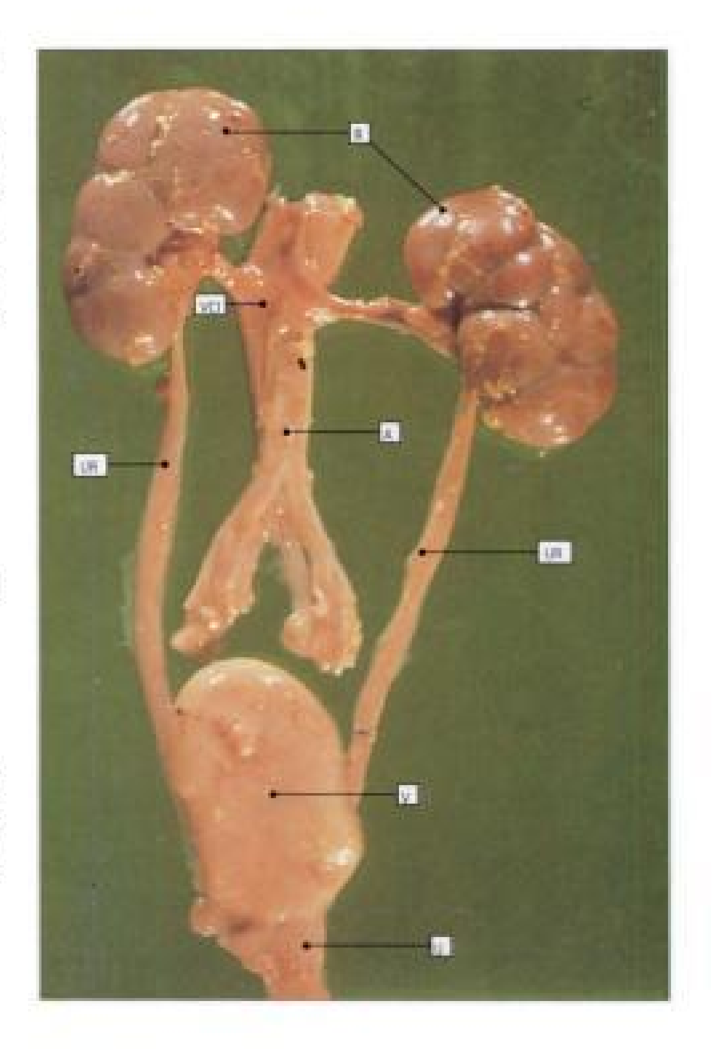


Fig. 15.1 Appareil urinaire
Vue macroscopique de l'appareil urinaire d'un nouveau-né montrant les rapports entre l'aorte (A), la veine cave inférieure (VCI), les reins (R), les uretères (UR), la vessie (V), et l'urètre (U). Chez l'adulte, la vessie est plus sphérique.

STRUCTURE DU REIN

Le rein comporte deux parties: le cortex et la médullaire.

Chaque rein a deux parties distinctes: le cortex externe et la médullaire interne (Fig. 15.2).

Le cortex est formé d'une capsule externe et de colonnes (appelées colonnes de Bertin) disposées entre des zones de médullaire.

La médullaire est composée d'une série de structures côniques (appelées pyramides médullaires) dont la base est contiguë à la zone interne du cortex et le sommet dirigé vers le système collecteur d'urine (le système caliciel), du côté du hile rénal. La partie pointue de la pyramide médullaire s'appelle la papille.

Chaque rein humain comporte 10 à 18 pyramides médullaires, et donc 10 à 18 papilles débouchent dans les calices collecteurs.

Chaque pyramide médullaire, avec la capsule corticale qui lui correspond, constitue un lobe structurel et fonctionnel du rein. La disposition architecturale lobaire est plus nettement visible sur le rein foetal (voir Fig. 15.1) que chez l'adulte.

FONCTION RENALE

Le rein joue un rôle essentiel dans la circulation, l'équilibre acide-base et électrolytique, et possède aussi une fonction endocrine.

L'urine est produite dans le rein par l'excrétion sélective de certaines substances du plasma sanguin. Celle-ci est suivie de la réabsorption contrôlée d'eau, d'ions, de sel, d'hydrates de carbone et de protéines de bas poids moléculaire permettant au rein de produire une urine dont la composition est adaptée à l'environnement corporel interne et aux besoins du moment.

Par exemple, si le volume plasmatique est dilué par une ingestion importante d'eau, le rein excrétera cette eau en excès en produisant de grandes quantités d'urine diluée. Au contraire, si les apports liquidiens sont restreints, le rein produira un petit volume d'urine concentrée.

Quels que soient le volume et la concentration de l'urine, elle contiendra la quantité adéquate de déchets et d'ions pour maintenir l'équilibre biochimique interne.

L'incapacité à produire de l'urine concentrée ou diluée est un signe important d'insuffisance rénale, de même que l'excrétion inadaptée de déchets azotés et d'autres substances telles que les ions potassium (voir page 300).

Les reins (comme les poumons) diffèrent de la plupart des autres organes par un aspect particulier. En effet, dans la majorité des organes, la vascularisation vise à assurer un apport d'oxygène et de nutriments, et à éliminer les déchets du métabolisme. Cela est également vrai pour une faible part pour le rein, mais la majeure partie du sang qui le traverse subit un processus inverse correspondant aux deux fonctions principales du rein, filtration et épuration.

L'unité parenchymateuse du rein, le néphron, est composée de glomérules et de tubules corticaux et médullaires et il peut être considéré comme un appendice du système vasculaire sanguin rénal, auquel il est étroitement lié dans un but fonctionnel. Il n'est donc pas surprenant que la vascularisation sanguine rénale soit inhabituelle à la fois par son intensité et sa structure, reflétant ainsi son rôle prépondérant; les deux reins reçoivent 25% du débit cardiaque total. En conséquence, de nombreuses maladies graves et fréquentes du rein résultent d'une anomalie d'origine vasculaire (voir page 300).

Le rein produit également des hormones, érythropoïétine et rénine.



Fig. 15.2 Rein humain adulte
Coupe longitudinale d'un rein humain adulte, montrant la disposition du cortex (C), de la médullaire (M) et de la papille (P).

VASCULARISATION DU REIN

La vascularisation artérielle est systématisée à l'intérieur du rein pour irriguer ses différentes régions.

Le plus souvent, la circulation artérielle de chaque rein provient d'une artère rénale unique qui est une branche collatérale importante de l'aorte abdominale. Une variante fréquente est la présence d'une artère accessoire naissant directement de l'aorte et irriguant l'un ou l'autre des pôles.

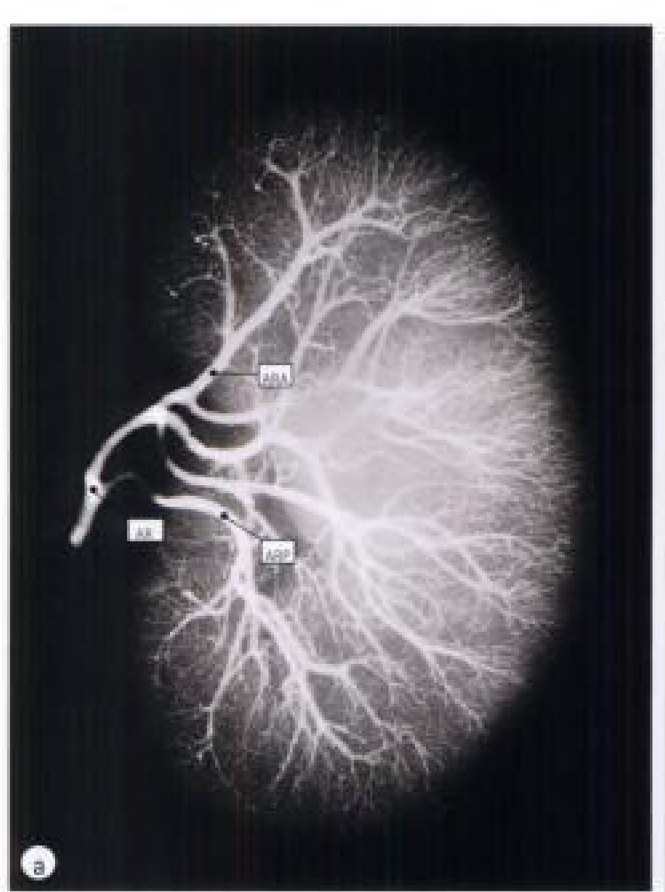
L'artère rénale traverse le hile concave du rein et se sépare en deux branches principales, une antérieure et une postérieure (Fig. 15.3), chacune d'elles se divisant en plusieurs artères interlobaires qui circulent entre les pyramides médullaires, sous forme d'une branche pour chaque lobe constitué.

Environ au milieu de l'épaisseur du parenchyme rénal, là où le cortex bute sur la base de la pyramide médullaire (jonction cortico-médullaire), l'artère interlobaire se divise latéralement en plusieurs artères arciformes qui circulent parallèlement à la capsule.

Les artères arciformes donnent naissance à une série de branches collatérales (artères interlobulaires) qui circulent verticalement de bas en haut vers le cortex.

Les artères interlobulaires donnent naissance latéralement à une série d'artérioles appelées artérioles afférentes, soit directement, soit plus rarement après une courte artère intralobulaire, et se terminent à la périphérie du rein, juste sous la capsule, où chacune se divise en une artériole sous-capsulaire en étoile et un plexus capillaire.

Jusqu'ici, le système artériel est identique à celui de la plupart des organes. En revanche, à partir des artérioles afférentes, le système vasculaire rénal devient particulier.



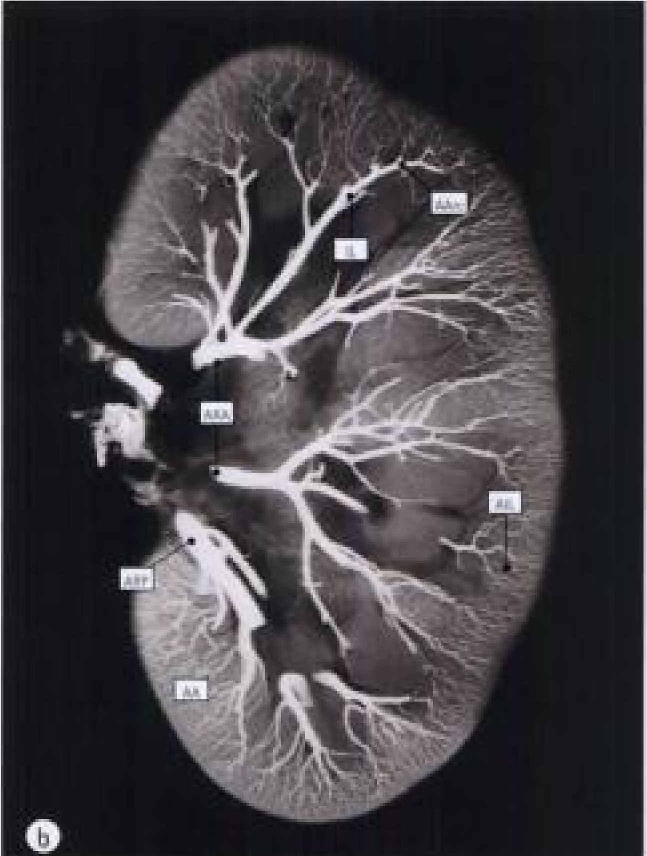


Fig. 15.3 Système artériel rénal

(a) Artériographie post-mortem d'un rein humain montrant la division de l'artère rénale (AR) en deux branches, une postérieure plutôt mineure (ARP) et une antérieure plus importante (ARA).
La branche postérieure irrigue le pôle inférieur, alors que la branche antérieure plus grosse se divise, dans ce cas, en quatre artères segmentaires qui, ensemble, irriguent la partie médiane et le pôle supérieur du rein.

(b) Sur cette coupe, on peut voir les branches postérieure (ARP) et antérieure (ARA) de l'artère rénale, bien que certaines portions soient masquées du fait du trajet tortueux des artères vers le hile.
Noter les artères interlobaires (IL), les artères arciformes (AArc), et le fin réseau des artères interlobulaires (AIL). Le discret flou (AA) de certaines zones indique le remplissage des artérioles afférentes.

Hidden page

Hidden page

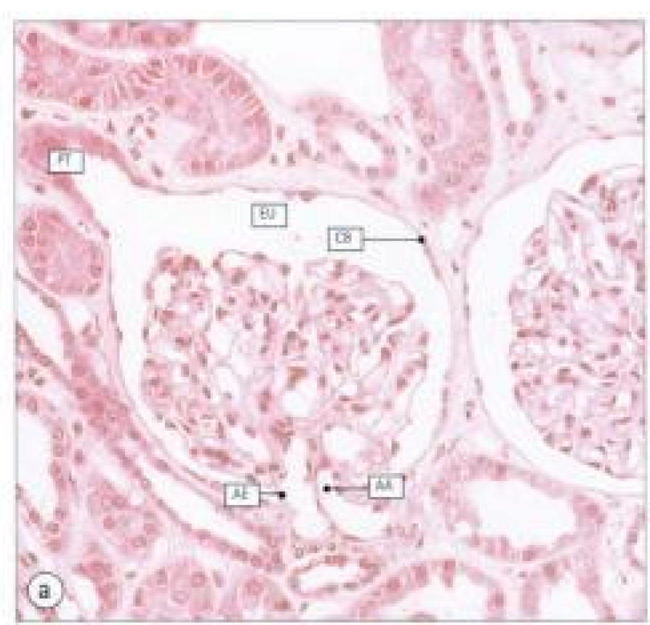
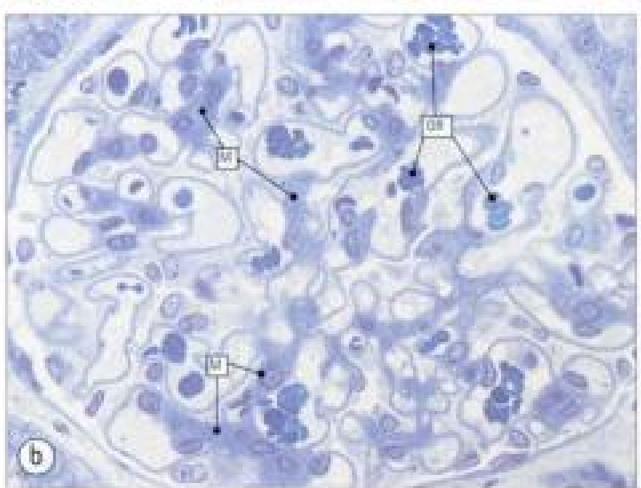
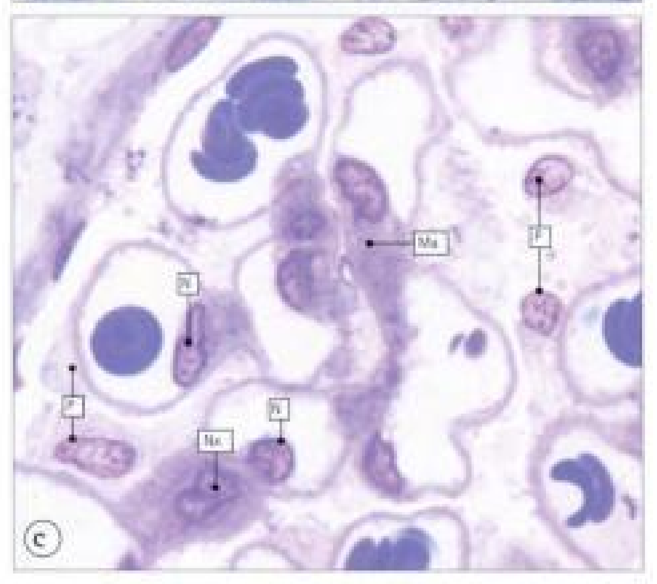


Fig. 15.6 Histologie d'un glomérule humain normal

ⓐ Coupe d'un rein humain normal, après inclusion en paraffine, coloration par H.E. et dilatation des vaisseaux.
On remarque l'artériole afférente (AA) et l'artériole efférente (AE) au pôle vasculaire.
Au pôle tubulaire (PT), l'espace urinaire (EU) débouche dans la partie proximale du système tubulaire. Les détails de la structure glomérulaire ne sont pas perceptibles à ce grossissement, mais on devine nettement le caractère lobulé des glomérules. L'aspect aplati du revêtement épithélial de la capsule de Bowman (CB) est bien visible.



ⓑ Coupe d'un glomérule humain après inclusion en résine époxy et coloration par le bleu de toluidine.
Cette technique permet de mieux voir la structure propre du glomérule et en particulier la présence dans les pelotons capillaires dilatés de globules rouges (GR), le mésangium (M) apparaissant plus sombre.



ⓒ A un plus fort grossissement, toujours après inclusion en résine et coloration par le bleu de toluidine, on visualise mieux les détails du peloton capillaire, des cellules endothéliales et épithéliales, et du mésangium.
Les pelotons capillaires sont soulignés par une bande mésangiale sombre comportant la matrice acellulaire (Ma) et les cellules mésangiales dont on observe les noyaux (Nx). La membrane basale capillaire est soulignée en dedans par le cytoplasme des cellules endothéliales dont le noyau est bien visible (N).
En dehors de la membrane basale glomérulaire, on remarque les cellules épithéliales ou podocytes (P).

BARRIÈRE DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE

Ce terme s'applique aux structures comprises entre le sang des capillaires glomérulaires et le liquide contenu dans l'espace capsulaire glomérulaire (ultrafiltrat).

Elle est composée de:

- l'endothélium capillaire, mince et fenêtré;
- la membrane basale capillaire glomérulaire, particulièrement épaisse;
- les podocytes (couche épithéliale externe).

Un composant supplémentaire de la barrière fonctionnelle est une forte charge polyanionique située au niveau de certains constituants superficiels.

Les cellules endothéliales capillaires glomérulaires sont aplaties et fenêtrées.

Les cellules endothéliales du glomérule sont adaptées à leur rôle de filtre spécifique. Leur cytoplasme forme une mince couche percée de nombreux petits pores circulaires ou fenestrations, chacun d'un diamètre d'environ 70 nm et leur noyau est habituellement situé près du mésangium. L'endothélium capillaire glomérulaire normal en microscopie électronique est illustré par la figure 15.7. Une représentation schématique de la structure de l'endothélium et de ses relations avec les autres constituants glomérulaires est illustrée par la figure 15.13b.

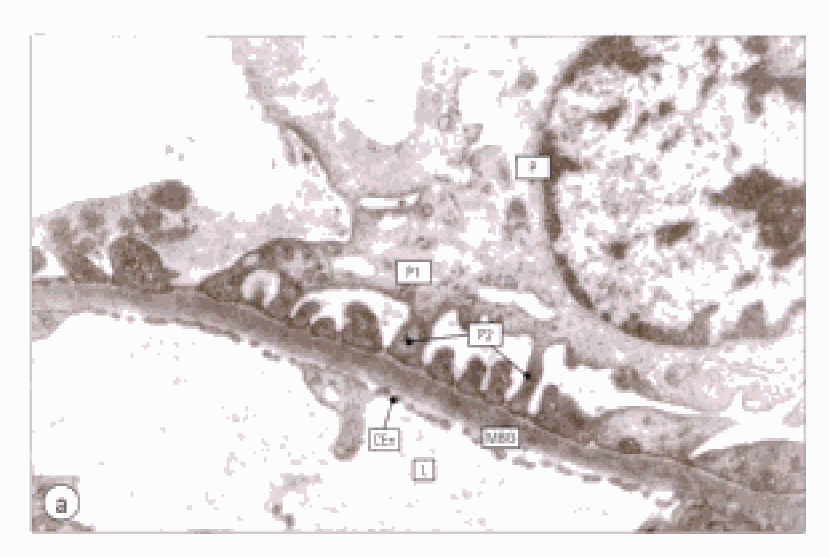


Fig. 15.7 Capillaire glomérulaire

ⓐ Relations entre la membrane basale glomérulaire (MBG), la lumière capillaire (L), le cytoplasme des cellules endothéliales (CEn) et le podocyte (P) avec ses prolongements de type primaire (P1) et secondaire (P2), en microscopie électronique.



ⓑ Barrière de filtration glomérulaire comprenant l'endothélium fenêtré (EnF), la membrane basale glomérulaire et les prolongements cytoplasmiques des podocytes à un plus fort grossissement. Observer ici la membrane de la fente de filtration (MFF, voir page 284).



ANOMALIES ENDOTHÉLIALES GLOMÉRULAIRES

Dans certaines maladies endothéliales primitives, les cellules endothéliales peuvent, par augmentation de leur taille et de leur nombre, obstruer la lumière capillaire glomérulaire (Fig. 15.8), provoquant une glomérulonéphrite aiguë, caractérisée par:

- une augmentation de la pression sanguine, due à l'augmentation des résistances périphériques liée au blocage du vaste réseau capillaire du glomérule;
- une augmentation des taux sanguins des déchets azotés par diminution de leur filtration par les glomérules anormaux;
- une hématurie (hématies éliminées dans les urines) dont on ne connaît pas le mécanisme;
- un oedème (accumulation de liquide dans les tissus interstitiels).

Les anomalies primitives de la structure du glomérule, telles qu'elles ont été décrites ici, portent le nom de glomérulonéphrite. La figure 15.8 est un exemple de glomérulonéphrite endocapillaire aiguë.



Fig. 15.8 Glomérulonéphrite aiguë
Cette coupe en paraffine du rein d'un enfant souffrant de glomérulonéphrite aiguë a été colorée par la technique d'argent méthénamine de Jones, pour mettre en évidence les membranes basales et le mésangium du peloton capillaire glomérulaire (brun-noir). Les lumières capillaires sont obstruées par des proliférations cellulaires, surtout endothéliales, au niveau de la membrane basale. Si cette prolifération concerne tous les glomérules, comme c'est habituellement le cas, le flux sanguin à travers le réseau capillaire est alors nettement restreint.

La membrane basale glomérulaire est divisée en trois couches distinctes.

La membrane basale glomérulaire est beaucoup plus épaisse que la membrane basale des autres capillaires (environ 310-350 nm chez les jeunes adultes sains), et est légèrement plus épaisse chez les sujets masculins. Les populations cellulaires interne endothéliale et externe épithéliale contribuent toutes deux à sa constitution. Elle comporte trois couches:

- la lamina densa centrale, opaque aux électrons;
- la lamina rara interne du côté endothélial, vers la lumière capillaire, claire aux électrons;
- la lamina rara externe, appuyée sur les podocytes épithéliaux, vers l'espace urinaire, claire aux électrons.

Cette structure en couches est nette chez les rongeurs et les enfants, mais s'estompe avec l'âge. La lamina densa est en partie composée de collagène de type IV (voir page 55) et le réseau fibrillaire agit comme une barrière physique s'opposant au passage de grosses molécules du sang vers la chambre glomérulaire. La lamina rara et la surface de certains prolongements secondaires à la base des podocytes, contiennent des sites fixes chargés négativement (polyanioniques), composés de glycosaminoglycanes (voir page 56). Dans la membrane basale on trouve du sulfate d'héparine et, à la surface des prolongements des podocytes, une substance riche en acide sialique, la podocalyxine. Par coloration avec une substance cationique comme le rouge ruthénium ou le polyéthylénimine (Fig. 15.9), de tels sites apparaissent organisés pour former un treillis tout-à-fait régulier, avec un espacement d'environ 60 nm. On pense que les sites polyanioniques agissent comme une barrière chargée,

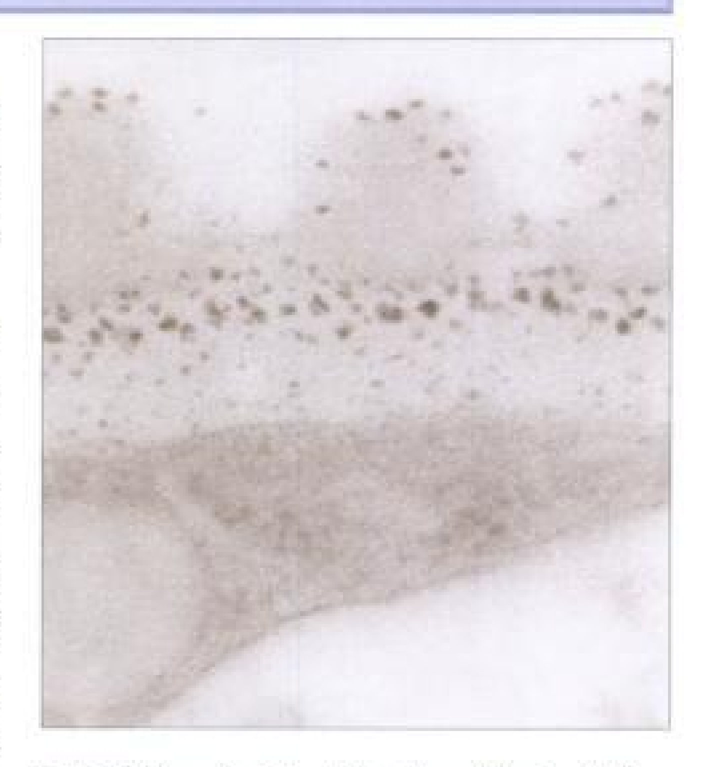


Fig. 15.9 Membrane basale glomérulaire – Sites polyanioniques (colorés par le polyéthylénimine).
Barrière de filtration glomérulaire en microscopie électronique montrant les sites fortement chargés négativement à la fois au niveau de la membrane basale et des prolongements des podocytes. La perte de cette charge négative entraîne une fuite protéique importante.

empêchant le passage des molécules cationiques. La disposition des couches dans la membrane basale glomérulaire constitue une barrière à la fois physique et électrique, s'opposant au passage des grosses molécules (PM sup à 70 Kda) et des molécules chargées négativement, quelle que soit leur taille. Néanmoins, certaines grosses molécules, en particulier certaines protéines, peuvent traverser et gagner la chambre glomérulaire; elles sont ensuite réabsorbées dans le système tubulaire.

La partie épaisse de la membrane glomérulaire n'entoure pas complètement la paroi capillaire, mais seulement environ les trois quarts de celle-ci: elle est absente au niveau du site d'attachement du capillaire au mésangium. La lamina rara interne se poursuit en une couche mal définie reposant entre le cytoplasme endothélial et les composants cytoplasmiques et matriciels du mésangium (voir Fig. 15.13b).



ANOMALIES DE LA MEMBRANE BASALE DANS LES MALADIES GLOMÉRULAIRES

Les anomalies de structure de la membrane basale glomérulaire sont responsables de quelques maladies rénales fréquentes, qui sont caractérisées par une fuite protéique urinaire excessive (protéinurie). Quelquefois, la perte protéique urinaire est telle que la capacité de syntèse compensatrice de nouvelles protéines (en particulier l'albumine) par le foie est dépassée. Il apparaît alors une hypoalbuminémie (diminution du taux d'albumine dans le sang) et un oedème lié à la faible pression oncotique sanguine.

L'association protéinurie, hypoalbuminémie et oedème réalise le syndrome néphrotique.

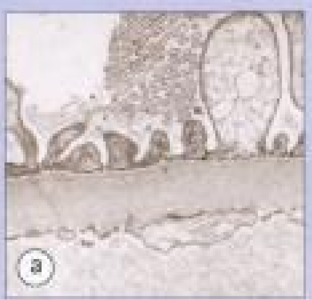
Il existe différentes causes de syndrome néphrotique mais toutes font intervenir une anomalie de structure ou de fonction de la membrane basale glomérulaire.

Parmi les maladies liées à une anomalie de structure, on peut citer le diabète sucré, et la néphropathie par dépôts de complexes immuns.

Dans le syndrome néphrotique du diabète sucré, la membrane basale glomérulaire est trois à cinq fois plus épaisse, et les trois couches la constituant se confondent (Fig. 15.10a).

Dans la néphropathie par dépôts de complexes immuns, la membrane basale est endommagée par le dépôt de complexes antigène-anticorps (Fig.15.10b).

Dans ces exemples, la membrane basale est physiquement épaissie, mais elle présente malgré toute une fuite fonctionnelle et beaucoup de grosses molécules passent dans la chambre glomérulaire, en particulier des protéines de haut poids moléculaire.



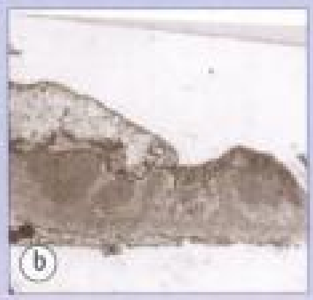


Fig. 15.10 Epaississement pathologique de la membrane basale
(a) Membrane basale uniformément épaissie en microscopie électronique, chez un patient ayant un diabète sucré, avec syndrome néphrotique.
Même grossissement que la figure 15.7a.
(b) Membrane basale épaissie par le dépôt de complexes antigène-anticorps sur le versant épithélial de la membrane basale, en microscopie électronique, chez un patient ayant une néphropathie par dépôt de complexes immuns avec syndrome néphrotique. Même grossissement que sur la figure 15.7a.

La couche des podocytes repose sur la face externe des capillaires glomérulaires.

La couche des podocytes, qui est en continuité au niveau du hile vasculaire avec l'épithélium aplati bordant la capsule de Bowman, a une structure très spécialisée, et probablement des fonctions complexes encore mal connues.

Le podocyte tire son nom de l'existence, à partir de son corps cellulaire principal qui surplombe la surface externe, d'expansions cytoplasmiques (les pieds) qui descendent et prennent contact avec la membrane basale (voir Fig. 15.7 et 15.11).

Entre les pieds sur la membrane basale glomérulaire, est ainsi délimité un espace de 30 à 60 microns, la fente de filtration. Une mince membrane, la membrane de la fente de filtration, franchit l'espace entre les pieds.

Le rôle fonctionnel de cet arrangement cytoplasmique complexe, encore inconnu, est sûrement essentiel pour empêcher le passage de certaines molécules dans l'espace urinaire. La perte du pied du podocyte dans certaines maladies du rein s'accompagne d'une fuite protéique massive (surtout d'albumine) avec syndrome néphrotique (voir ci-dessus).

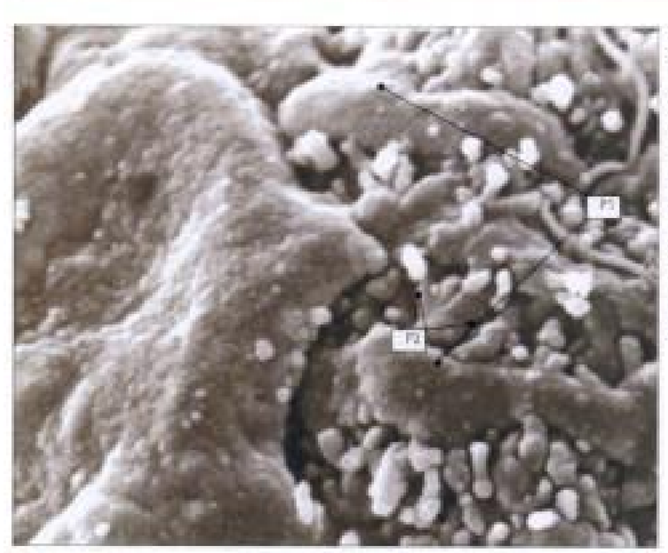
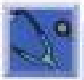


Fig. 15.11 Podocyte épithélial
Podocyte et ses prolongements (ou pieds) d'un rein adulte normal en microscopie électronique à balayage.
On observe ici le développement, à partir du cytoplasme, d'une série de prolongements cytoplasmiques dits principaux (P1) en contact étroit avec les anses capillaires . Chaque prolongement principal donne naissance à intervalles réguliers à une série de prolongements plus petits, les prolongements secondaires (P2), qui restent attachés à la membrane basale glomérulaire. Les pieds d'un prolongement principal sont étroitement intriqués avec ceux issus d'autres podocytes. Cette disposition, bien visible chez l'adulte, n'est pas aussi nette chez le nouveau-né (et le rongeur).



ANOMALIES DU PODOCYTE DANS LES MALADIES GLOMÉRULAIRES

Chez l'enfant, la cause la plus fréquente de syndrome néphrotique est la néphropathie sans traduction histologique optiquement visible (néphropathie a minima). En microscopie optique, le glomérule semble normal, mais la microscopie électronique révèle une modification des prolongements podocytaires, la surface externe des capillaires étant recouverte d'une nappe presque continue de cytoplasme podocytaire, correspondant probablement aux reliquats des prolongements primaires (Fig. 15.12). L'anomalie est le plus souvent temporaire, la structure et la fonction redevenant progressivement normales.
Les anomalies podocytaires s'accompagnent d'une perte de la charge polyanionique (voir page 284) qui pourrait expliquer la perte protéique.

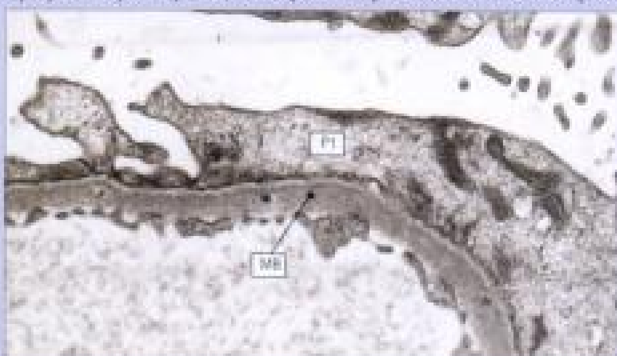


Fig. 15.12 Fusion des prolongements podocytaires
Comparer la modification des prolongements podocytaires en microscopie électronique avec l'image normale (Fig. 15.7). Dans ce rein d'un enfant ayant un syndrome néphrotique lié à une "néphropathie a minima", le complexe secondaire du prolongement podocytaire a disparu, et les prolongements primaires (P1) reposent directement sur la membrane basale (MB). La néphropathie a minima est la cause la plus fréquente de syndrome néphrotique dans l'enfance et guérit spontanément sans séquelle rénale.

MÉSANGIUM

Le support mésangial du réseau capillaire glomérulaire a deux composantes: les cellules mésangiales et la matrice extra-cellulaire.

Le rôle du mésangium comme support du système capillaire glomérulaire est illustré sur la figure 15.6 alors que la figure 15.13 détaille la structure du mésangium et ses relations avec le capillaire glomérulaire et la membrane basale glomérulaire.

Les cellules mésangiales sont irrégulières et possèdent plusieurs prolongements cytoplasmiques.
Les prolongements cytoplasmiques des cellules mésangiales s'étendent de façon apparemment désordonnée à travers la matrice mésangiale extra-cellulaire.

Le noyau des cellules mésangiales, rond ou ovalaire, est plus gros que le noyau des cellules endothéliales (voir Fig. 15.6) et comporte un anneau dense de chromatine sous la membrane nucléaire et plusieurs petits amas de chromatine dispersés dans le nucléoplasme.

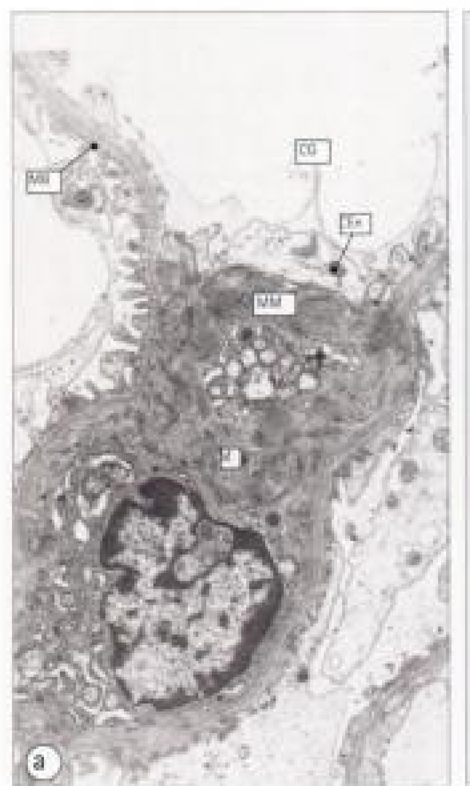




Fig. 15.13 Mésangium
ⓐ Rapports entre mésangium (M) et capillaires glomérulaires (CG) en microscopie électronique.
La paroi capillaire s'estompe au niveau de la membrane basale (MB) au point d'attachement au mésangium; elle est à ce niveau constituée du cytoplasme des cellules endothéliales (CEn) directement au contact de la matrice mésangiale (MM).
La membrane basale se poursuit à travers le mésangium vers le prochain peloton capillaire.

ⓑ Les podocytes avec leurs prolongements (en vert) sont séparés de l'endothélium fenêtré (en rouge) par la membrane basale glomérulaire. Observer le rôle de soutien du mésangium (matrice en beige, cytoplasme en marron).
La lamina densa (violet) et la lamina rara externe (bleu) de la membrane basale (voir Fig. 4.11) ne sont pas continues autour du capillaire, mais se réfléchissent sur la surface mésangiale pour rejoindre le capillaire suivant.
La lamina rara interne (beige) vient se fondre dans la matrice mésangiale au niveau de la jonction capillaire-mésangium.

Le cytoplasme des cellules mésangiales contient des filaments de pseudomyosine et porte des récepteurs à l'angiotensine II. Chez l'animal, on a montré que la contraction des filaments des cellules mésangiales était stimulée par l'angiotensine II.

La matrice mésangiale est un matériel acellulaire produit par les cellules mésangiales.

La matrice mésangiale, qui englobe les cellules mésangiales elles-mêmes, est traversée par leurs prolongements cytoplasmiques. Son ultrastructure est de densité électronique variable, les parties les plus claires ressemblant beaucoup à la lamina rara interne de la membrane basale glomérulaire, avec laquelle elles sont en continuité au niveau du point de rencontre entre capillaire glomérulaire et mésangium.

Le mésangium pourrait jouer un rôle dans la phagocytose, le maintien de la structure de la membrane glomérulaire et le flux sanguin glomérulaire.

Le rôle précis du mésangium chez l'homme n'est pas connu, mais on lui suppose quatre fonctions:

- soutien du peloton capillaire glomérulaire;
- possible contrôle du flux sanguin à travers le peloton glomérulaire par le mécanisme myosine-angiotensine décrit plus haut;
- possible fonction phagocytaire;
- possible entretien de la membrane basale glomérulaire.

Des particules injectées par voie intra-veineuse (carbone colloïdal, ferritine, etc...) chez l'animal, et des complexes immuns circulants chez l'homme, apparaissent dans le mésangium lors de certaines pathologies. La discontinuité de la membrane au-delà de la zone d'attachement du mésangium pourrait ainsi faciliter la fonction phagocytaire.

On peut noter l'extrême ressemblance et la continuité entre la matrice mésangiale et la lamina rara interne. L'importance du mésangium dans les maladies glomérulaires humaines suggère qu'il est un composant fonctionnel vital du glomérule, fait trop souvent négligé auparavant.

SYSTÈMES TUBULAIRE ET COLLECTEUR

INTRODUCTION

Le filtrat glomérulaire quitte l'espace urinaire au pôle tubulaire du glomérule et pénètre dans le tubule où sa composition va être modifiée. Les noms des différentes parties du tubule et le trajet du filtrat glomérulaire, après avoir quitté la chambre glomérulaire, sont illustrés par la Fig. 15.16.

Les parties contournées des tubes proximal et distal se trouvent près des glomérules qui se groupent habituellement en amas autour des artères interlobulaires ascendantes donnant naissance aux artérioles afférentes.

A l'opposé, la partie rectiligne du système tubulaire et la partie corticale du système collecteur sont rassemblées dans des zones corticales en principe dépourvues de glomérules: ces segments sont improprement appelés irradiations médullaires.

De telles zones divisent le cortex en lobules. Chaque lobule est la partie de cortex située entre deux artères interlobulaires voisines et possède une irradiation médullaire en son centre.

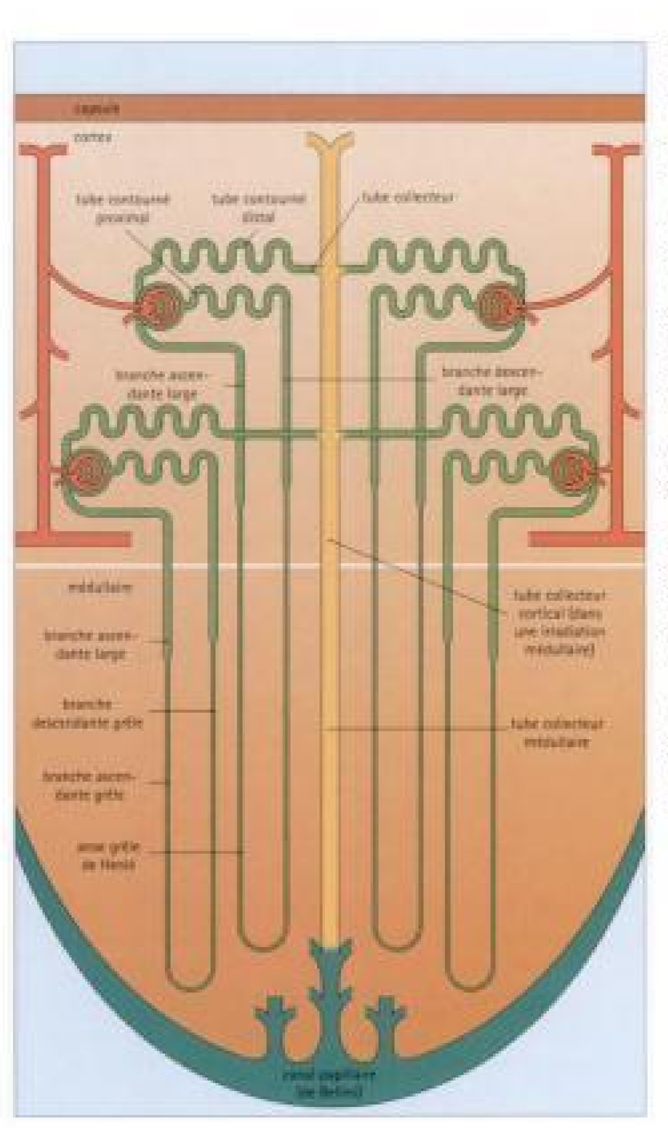


Fig. 15.16 Systèmes tubulaire et collecteur du néphron
La première partie du système tubulaire est le tube proximal, qui est le prolongement de la capsule de Bowman et présente initialement un trajet sinueux (tube contourné proximal), restant proche du glomérule dont il provient.

Le tube proximal devient ensuite droit et descend vers la médullaire (tube proximal rectiligne ou branche descendante large de l'anse de Henlé), puis se continue par une portion plus étroite, la branche grêle de l'anse de Henlé. Celle-ci circule en descendant dans le cortex puis dans la médullaire vers le sommet de la papille (branche descendante grêle). Elle fait alors une boucle sur elle-même (branche ascendante grêle) et repénètre dans le cortex. Elle devient à ce niveau plus épaisse, formant le segment large du tube distal (tube distal rectiligne ou branche ascendante large de l'anse de Henlé).

Dans le cortex, près des glomérules, le tube distal devient contourné (tube contourné distal) et s'abouche dans un tube collecteur qui à son tour gagne un canal collecteur circulant dans une irradiation médullaire.

Les tubes collecteurs descendent dans la médullaire où un certain nombre de canaux collecteurs convergent pour former des canaux de plus grand diamètre dans la papille (canaux papillaires ou canaux de Bellini). Ces canaux s'ouvrent au sommet des papilles dans les calices, le grand nombre d'ouvertures réalisant l'aspect en tamis de la surface du sommet papillaire (l'area cribrosa).

La longueur de chaque segment du système tubulaire varie surtout en fonction du siège du glomérule à partir duquel chacun dérive. La principale variation de longueur concerne les branches grêles ascendante et descendante de l'anse de Henlé. Le tube contourné proximal est plus long que le tube contourné distal.

Hidden page

La membrane basale de chaque cellule tubulaire présente de nombreuses interdigitations basales et quelques interdigitations latérales, qui rendent les bordures latérales irrégulières et difficiles à distinguer, sauf dans la partie apicale où il existe d'épaisses jonctions serrées entre les cellules (Fig. 15.18).

L'espace entre les cellules du tube proximal est petit et difficile à distinguer sur toute sa hauteur de l'apex à la base, mais on peut souvent facilement distinguer des points où l'espace est distendu par des saccules grossièrement sphériques.
Dans la partie inférieure de chaque cellule du tube proximal, on trouve de nombreuses mitochondries allongées, très proches des interdigitations basales des cellules adjacentes et disposées parallèlement aux membranes basales cytoplasmiques interdigitées. Les particularités morphologiques de la membrane et du cytoplasme sont plus développées dans la partie contournée du tube proximal. Dans la partie grêle descendante, en approchant de l'anse grêle de Henlé, les microvillosités sont plus petites et moins nombreuses, les interdigitations basales et latérales sont moins marquées, les mitochondries et les lysosomes sont plus rares. Les cellules sont aussi plus cubiques.

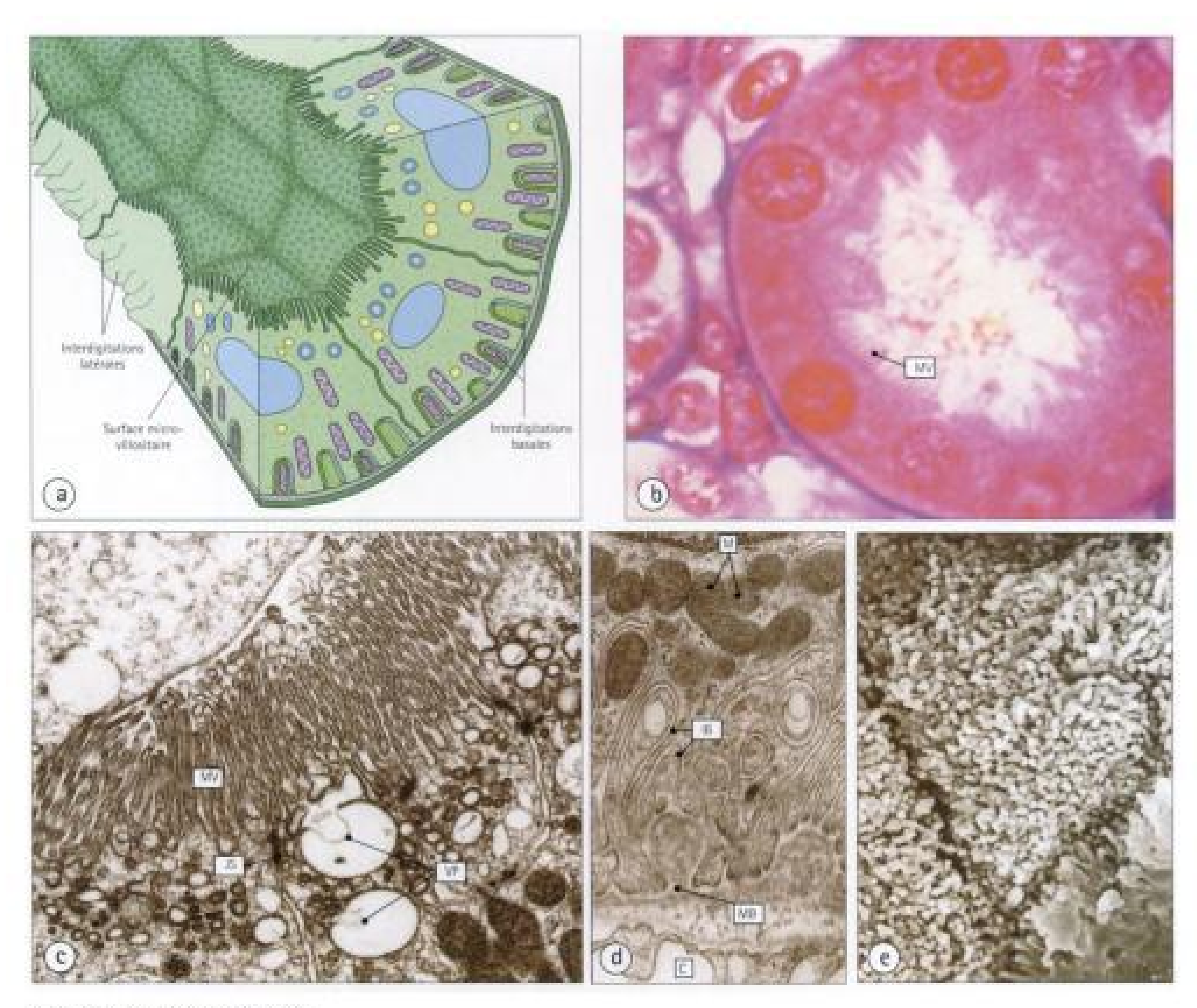


Fig. 15.18 Tube contourné proximal

ⓐ Surface microvillositaire, interdigitations basales complexes et interdigitations latérales des cellules du tube contourné proximal.
ⓑ Bordure en brosse microvillositaire (MV) bordant la lumière du tubule proximal coloré par l'Azan en microscopie optique à fort grossissement.
ⓒ Microvillosités de la bordure en brosse (MV) et vésicules de pinocytose (VP) en microscopie électronique à fort grossissement. Noter la jonction serrée (JS) unissant les cellules adjacentes près de la base de la bordure en brosse.
ⓓ Interdigitations basales (IB) en microscopie électronique au niveau du lien unissant le tube contourné proximal à sa membrane basale (MB). Noter les nombreuses mitochondries de grande taille (M) et le capillaire interstitiel voisin (C).
ⓔ Lumière du tube contourné proximal en microscopie électronique à balayage montrant le système microvillositaire complexe.

L'anse de Henlé comporte une partie large et une partie plus fine.

Habituellement, on admet que l'anse de Henlé possède deux branches larges descendante et ascendante réunies par un tube plus mince. Il vaut mieux cependant considérer cette portion mince comme une entité fonctionnelle et structurale distincte, pour les deux raisons suivantes:

- les branches larges descendante et ascendante ont une ultrastructure très proche de celle des tubes contournés respectivement proximal et distal;
- la transition entre les branches large et grêle est brutale, alors qu'elle est progressive entre branches larges et tubes contournés proximal et distal.

Les branches grêles des anses de Henlé sont bordées d'un épithélium plat et leur longueur est variable.

Les branches grêles des anses de Henlé sont de longueur variable: celles qui sont reliées aux glomérules juxta-médullaires sont longues et descendent profondément dans la médullaire en direction de l'extrémité papillaire, tandis que celles qui communiquent avec les glomérules centro-corticaux ou sous-capsulaires circulent seulement en partie dans la médullaire. On peut donc trouver des anses de Henlé dans le cortex et la médullaire; chez l'homme quelques-unes d'entre elles sont situées entièrement dans le cortex. Les branches grêles, qu'elles soient ascendantes ou descendantes, ont un épithélium de bordure plat avec un cytoplasme très peu spécialisé (voir Fig. 15.19). Là où elle est le plus rudimentaire, l'anse grêle ressemble en microscopie optique à un capillaire dilaté et peut être difficile à distinguer sur des coupes de routine en paraffine.

Dans d'autres endroits au contraire, l'épithélium, bien que toujours plat, est un peu plus proéminent et son ultrastructure est faite de courtes microvillosités et de quelques interdigitations basales et latérales, un peu mieux visibles dans les tubules proximaux. Chez les rongeurs, mais non chez l'homme, ces zones d'épithélium plus épais et plus spécialisé se trouvent plutôt dans les branches grêles descendantes des néphrons à boucle courte venant des glomérules les plus superficiels.

La portion grêle de l'anse de Henlé maintient un gradient osmotique dans le parenchyme rénal.

La portion grêle de l'anse de Henlé crée un gradient hypertonique depuis la jonction cortico-médullaire jusqu'à l'extrémité de la papille rénale, grâce à un passage variable d'ions sodium et chlore entre la lumière de l'anse de Henlé et l'interstitium. Cela permet la concentration de l'urine dans les canaux collecteurs lors du passage à travers la médullaire. Ce mécanisme est appelé système du contre-courant multiplicateur (Fig. 15.20).

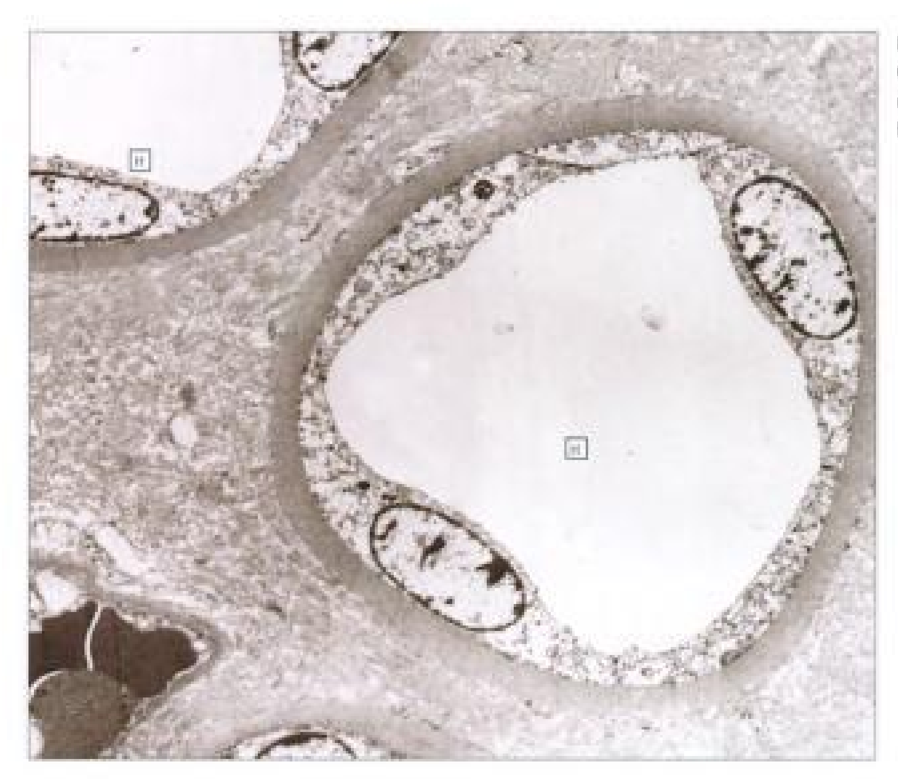


Fig. 15.19 Anse de Henlé
Cette photographie en microscopie électronique montre la simplicité structurale des anses grêles de Henlé (H) de la médullaire.

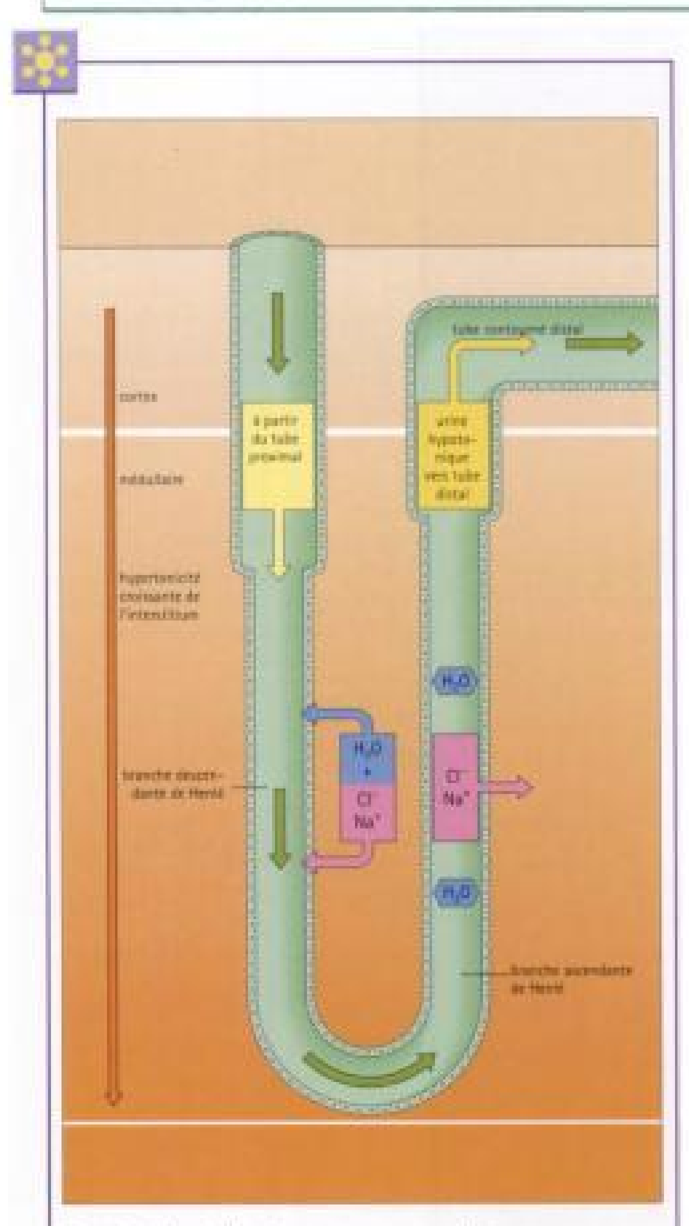


Fig. 15.20 Hypothèse des contre-courants multiplicateurs
La branche descendante grêle de l'anse de Henlé est perméable à l'eau, aux ions sodium et chlore, alors que la branche grêle ascendante pompe activement les ions chlore hors de la lumière vers l'interstitium et est imperméable à l'eau; les ions sodium suivent les ions chlore pour maintenir la neutralité ionique.

Ainsi, la branche ascendante pompe des ions sodium et chlore vers l'interstitium mais retient l'eau dans la lumière. Quelques ions sodium et chlore repassent dans la lumière tubulaire au niveau de la branche grêle descendante mais sortent à nouveau quand ils atteignent la branche ascendante.

Cela produit l'effet multiplicateur et aboutit à l'hypertonicité du tissu interstitiel par rapport au liquide de la lumière tubulaire, particulièrement au niveau du sommet papillaire. Le liquide sortant de l'extrémité de la branche ascendante de l'anse de Henlé vers le système tubulaire distal est hypotonique.

Le tube distal fait suite à la branche ascendante de l'anse de Henlé.

La branche mince ascendante de l'anse de Henlé s'ouvre dans la partie courte rectiligne du tube distal, qui passe à travers le cortex en circulant dans une irradiation médullaire, et devient ensuite contournée avant de s'ouvrir dans le tube collecteur. Aux environs de la jonction entre les parties rectiligne et contournée, le tube distal circule près du hile glomérulaire en formant un segment particulier appelé macula densa (voir page 299).

Les cellules bordant le tube distal sont adaptées aux échanges d'ions et de fluides.

Le tube distal est bordé de cellules épithéliales cubiques avec d'importantes interdigitations basales et latérales, similaires à celles du tube proximal, mais les microvillosités sur la surface apicale sont moins bien formées et comparativement rudimentaires (Fig. 15.21). Les mitochondries sont nombreuses et surtout situées près des interdigitations basales et latérales. On ne voit ni invaginations apicales, ni vésicules proches de la bordure microvillositaire, comme dans le tube contourné proximal.

La structure du tube distal est en pratique identique au niveau des portions contournée et rectiligne (branche ascendante large de l'anse de Henlé), mais la macula densa est le siège de variations structurales locales.

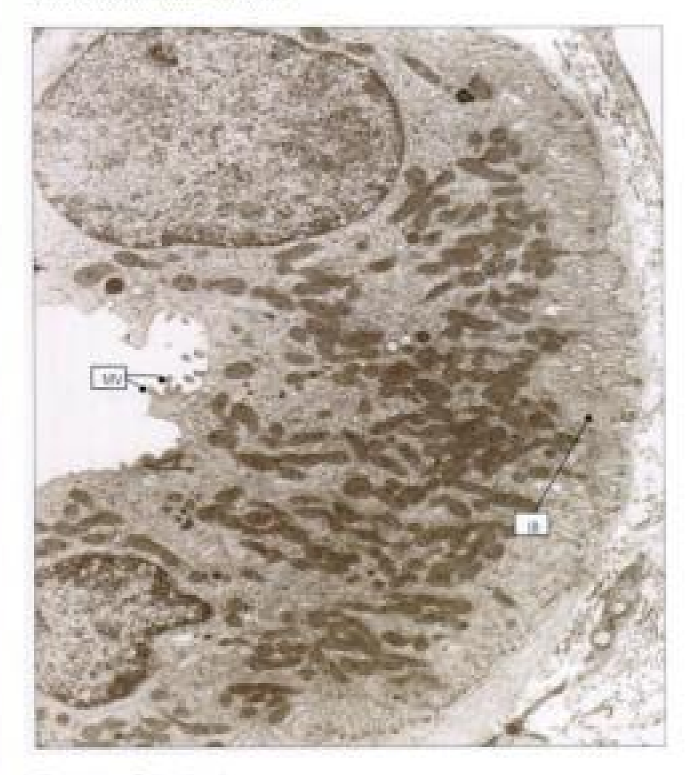


Fig. 15.21 Tube distal
Cellule du tube contourné distal en microscopie électronique. Noter qu'elle présente les mêmes interdigitations basales (IB) que les cellules du tube contourné proximal, mais que les microvillosités de la lumière (MV) sont grêles et peu développées. Comparer avec la Fig. 15.7.

Le tube distal est indispensable pour le contrôle de l'équilibre acide-base et essentiel pour la concentration de l'urine.

Comme le laisse supposer la richesse en mitochondries, la cellule du tube distal a la capacité de pomper des ions contre des gradients de concentration.

Dans le tube distal:

- les ions sodium sont réabsorbés à partir de l'urine diluée dans la lumière et les ions potassium sont excrétés;
- les ions bicarbonate sont réabsorbés et les ions hydrogène excrétés, ce qui acidifie l'urine.

Ces fonctions sont sous la dépendance d'une hormone, l'aldostérone, un minéralocorticoïde sécrété par le cortex surrénalien (voir page 264).

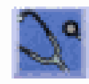
L'hormone antidiurétique (ADH) contrôle la perméabilité de l'épithélium du tube distal.

L'ADH sécrétée par la post-hypophyse augmente la perméabilité de la dernière partie du tube contourné distal, permettant ainsi la réabsorption d'eau à partir de la lumière des canaux vers l'interstitium hypertonique, et ensuite dans le système sanguin (vasa recta). Ce mouvement d'eau dépend du système échangeur à contre-courant (voir Fig. 15.25).

Anomalies des fonctions tubulaires.

Les tubules et canaux rénaux dépendent presqu'entièrement pour leur apport en oxygène de l'intégrité du réseau capillaire glomérulaire et des vaisseaux artériels irriguant les glomérules, puisqu'ils reçoivent l'oxygène des réseaux capillaires péritubulaires qui sont des branches des artérioles efférentes quittant les glomérules (voir Fig. 15.4).

Les cellules épithéliales tubulaires peuvent ainsi devenir hypoxiques si des maladies artérielles ou glomérulaires réduisent le flux sanguin dans les artérioles efférentes. Par exemple, l'obstruction des lumières capillaires glomérulaires par prolifération des cellules endothéliales (voir Fig. 15.8), aboutit à un défaut d'oxygénation des cellules épithéliales tubulaires.



DIABÈTE INSIPIDE

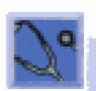
En l'absence d'ADH, observée dans le diabète insipide, de grands volumes d'urine sont éliminés du fait de l'absence de réabsorption d'eau dans le tube contourné distal et les canaux collecteurs.

Une déshydratation fatale ne peut être évitée qu'en buvant de grandes quantités d'eau, besoin stimulé par une sensation permanente de soif.

Le tableau clinique et biochimique est cependant habituellement dominé par des signes résultant de la rétention des déchets azotés et de l'augmentation des résistances vasculaires périphériques (glomérulonéphrite aiguë, voir page 283).

Si de telles lésions glomérulaires persistent, l'hypoxie devient telle que les systèmes enzymatiques et les pompes membranaires cessent leurs fonctions, et des anomalies biochimiques se développent, résultant de la perte de sensibilité des mécanismes homéostatiques.

Les anomalies biochimiques les plus importantes résultant de la perte de la fonction tubulaire sont liées au défaut d'excrétion des ions H^+ et K^+. Le sang contient donc une concentration élevée d'ions H^+ (acidose) et K^+ (hyperkaliémie). Ces anomalies, associées à l'accumulation de métabolites azotés, caractérisent l'insuffisance rénale chronique (voir page 300).



MALADIES MÉTABOLIQUES DU SYSTÈME TUBULAIRE

Il existe plusieurs anomalies fonctionnelles du transport tubulaire rénal, à l'origine de troubles métaboliques. Certaines sont secondaires à une anomalie tubulaire, d'autres sont des maladies métaboliques primitives.

L'insuffisance de réabsorption de l'eau existe dans l'insuffisance rénale chronique, la néphrocalcinose, et l'hypokaliémie ainsi que dans le diabète insipide néphrogénique (rare).

Le syndrome de Fanconi est une maladie généralisée du transport tubulaire rénal avec glycosurie, aminoacidurie et acidose rénale tubulaire. Parfois primitif, il est le plus souvent secondaire à une tubulopathie interstitielle, souvent d'origine toxique.

Les syndrômes d'aminoacidurie résultent de l'excrétion de quantités anormales d'acides aminés dans l'urine. Celle-ci peut être due à une concentration sanguine trop élevée, mais aussi à une anomalie primitive du transport tubulaire, comme par exemple dans la cystinurie.

L'acidose tubulaire rénale de type I résulte d'une anomalie fonctionnelle du tube distal, avec insuffisance d'acidification de l'urine. Elle peut être acquise (tubulopathies interstitielles) ou plus rarement héréditaire (trouble du métabolisme).

L'acidose tubulaire rénale de type II résulte d'une anomalie fonctionnelle du tube proximal liée à un trouble de la réabsorption du bicarbonate. Elle fait habituellement partie du syndrome de Fanconi.



NÉCROSE TUBULAIRE AIGUE

L'insuffisance fonctionnelle des tubules par défaut d'oxygénation peut aussi survenir en l'absence d'atteinte artérielle ou glomérulaire. La cause la plus fréquente est une défaillance de la circulation sanguine générale due à un faible débit cardiaque, liée habituellement soit à un faible volume sanguin (hypovolémie), par exemple après perte sanguine massive par hémorragie, soit à une faible pression sanguine (hypotension), par exemple après infarctus du myocarde.

La faible perfusion dans le réseau capillaire péritubulaire diminue l'apport en oxygène des cellules épithéliales tubulaires, rendant les systèmes enzymatiques et les mécanismes de pompe inefficaces, avec pour conséquence des anomalies biochimiques, en particulier acidose et hyperkaliémie. Puisque les glomérules ne sont pas perfusés par du sang artériel à pression suffisante, la filtration est faible et donc la production d'urine baisse, voire cesse (respectivement oligurie et anurie).

Le syndrome d'insuffisance rénale aiguë comprend:

- oligurie ou anurie (arrêt partiel ou total de la production d'urine);
- hyperkaliémie (augmentation du taux de K^+ dans le sang);
- acidose (augmentation du taux sanguin de H^+).

Quand l'insuffisance tubulaire est liée à une cause centrale (hypovolémie ou hypotension), les cellules épithéliales tubulaires dégénèrent (Fig. 15.22), du fait de l'accumulation d'eau dans le cytosol.

Si l'hypovolémie ou l'hypotension sont traitées rapidement, les cellules épithéliales tubulaires peuvent retrouver une structure et une fonction normales, sinon, elles meurent (nécrose tubulaire aiguë). La perte d'un grand nombre de cellules épithéliales tubulaires n'est toutefois pas définitive: si on rétablit une oxygénation correcte, les tubules sont en effet recolonisés par des cellules épithéliales.

Dans les greffes rénales, les cellules tubulaires épithéliales du rein du donneur meurent presqu'immédiatement après l'ablation du rein. Quand le rein est réimplanté (habituellement plusieurs heures après son ablation) et que la vascularisation artérielle est rétablie, les tubules sont finalement recolonisés par des cellules épithéliales fonctionnelles et le contrôle homéostatique normal est restauré.



Fig. 15.22 Insuffisance tubulaire aiguë
Insuffisance rénale aiguë précoce, coupe d'un rein colorée à l'H.E. L'épithélium du tube contourné proximal montre des modifications dégénératives précoces résultant d'une mauvaise oxygénation par chute prolongée de la pression artérielle. Chaque cellule est gonflée d'eau du fait du dysfonctionnement de la pompe Na^+/K^+ ATPase au niveau des parois cellulaires latérales, aboutissant à une excrétion inadéquate d'eau dans l'interstitium. Noter la perte importante des microvillosités. Comparer avec la Fig. 15.18.

Le système des tubes et canaux collecteurs fait suite au tube distal.
La partie contournée du tube distal s'ouvre dans le système des tubes et des canaux collecteurs. Cette transition n'est pas brutale puisqu'il existe un segment intermédiaire (appelé parfois le segment de connexion) où la bordure épithéliale contient à la fois des cellules de type tube distal et de type tube collecteur disposées apparemment au hasard.

Les tubes collecteurs sont bordés par deux types de cellules, les cellules claires (les plus nombreuses) et les cellules sombres, intercalées(Fig. 15.23):

- les cellules claires sont cubiques ou plus aplaties dans la partie proximale du système collecteur, et possèdent peu d'organites cytoplasmiques (surtout de petites mitochondries rondes, éparses). Dans la partie proximale du système collecteur, la membrane basale forme des plis qui deviennent moins apparents au fur et à mesure que l'on progresse en aval, et les microvillosités sont courtes et éparses.

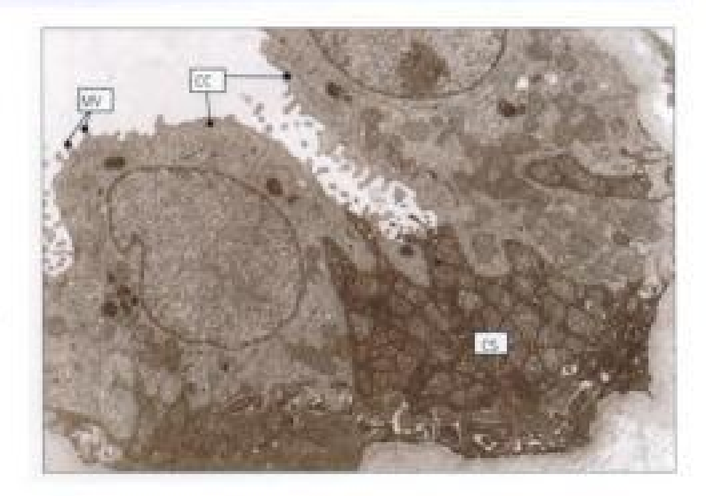


Fig. 15.23 Tube collecteur
Tube collecteur au microscope électronique reliant la fin du tube contourné distal et le canal collecteur dans l'irradiation médullaire du cortex. Noter la cellule sombre intercalée (CS) riche en mitochondries, et les microvillosités (MV) courtes, dispersées, des cellules claires (CC).

Le réseau vasculaire des vasa recta joue aussi un rôle dans la concentration de l'urine dans la médullaire. Du côté descendant (artériel) de la boucle vasculaire, les parois sont perméables à l'eau et aux sels; l'eau sort vers l'interstitium tandis que le sodium et le chlore rentrent dans la lumière vasculaire. Le sang y est hypertonique, plus ou moins en équilibre avec l'interstitium médullaire. Du côté ascendant (veineux) de la boucle vasculaire, les ions sodium et chlore passent de la lumière vasculaire vers l'interstitium alors que l'eau est réabsorbée de l'interstitium vers le sang veineux.

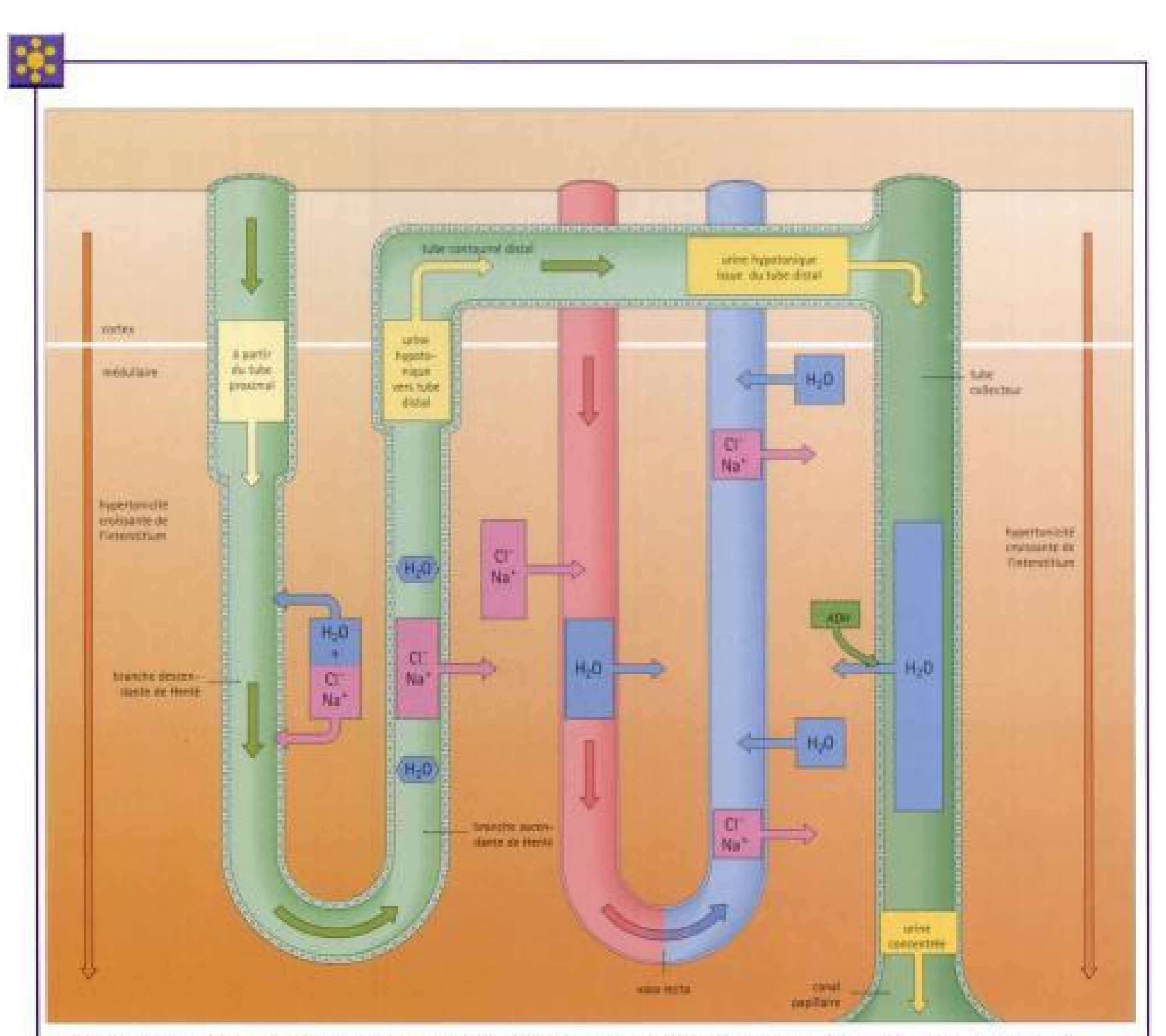


Fig. 15.26 Inter-relations entre le contre-courant multiplicateur et les systèmes échangeurs
Les mouvements d'eau et d'ions à travers la paroi des anses grêles de Henlé (contre-courant multiplicateur, voir Fig.15.20) crée un milieu hypertonique dans l'interstitium, la tonicité augmentant progressivement à mesure que l'on approche du sommet de la papille. L'hypertonicité de l'interstitium qui en résulte permet la réabsorption d'eau à partir de l'urine diluée s'écoulant dans le canal collecteur (échanges à contre-courant, voir Fig. 15.25). La quantité d'eau réabsorbée, et donc la concentration finale de l'urine excrétée, est contrôlée par l'hormone anti-diurétique (ADH), qui modifie la perméabilité à l'eau du canal collecteur.

Hidden page

APPAREIL JUXTA-GLOMERULAIRE

L'appareil juxta-glomérulaire est impliqué dans le maintien de la pression sanguine et du volume plasmatique par la production d'une hormone, la rénine. C'est une adaptation spécialisée des tissus vasculaire et tubulaire qui permet au flux sanguin d'influer sur la production de rénine.

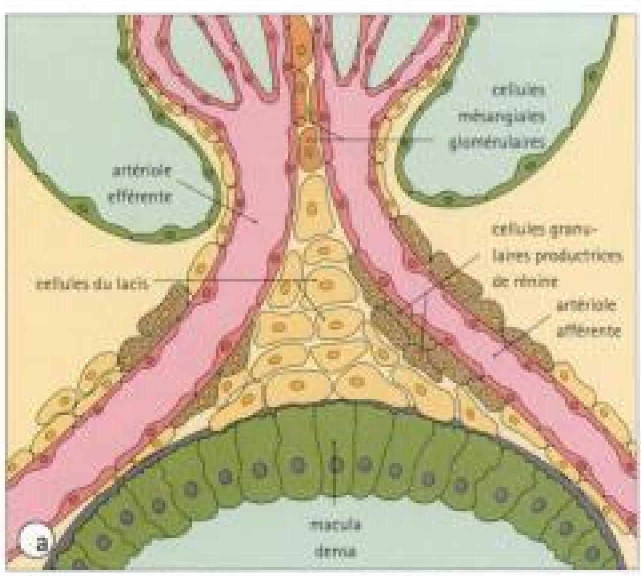
L'appareil juxta-glomérulaire comprend:

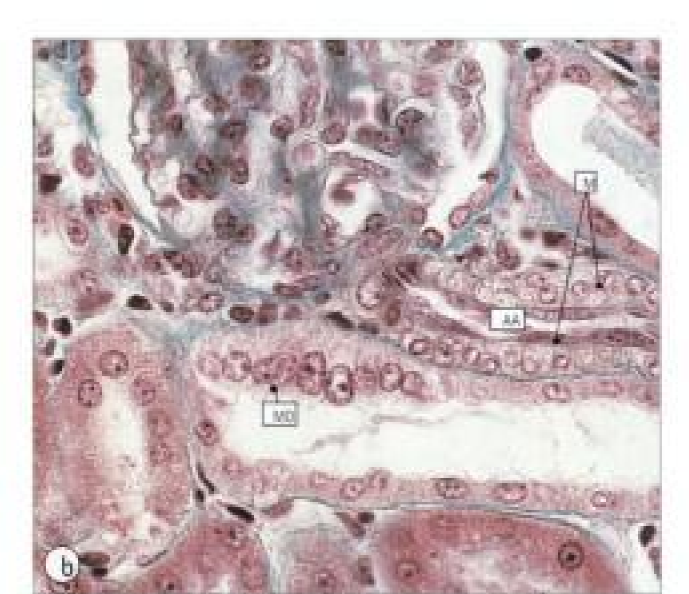
- les cellules productrices de rénine, situées dans les parois des artérioles afférente et efférente du hile vasculaire du glomérule;
- les cellules du lacis;
- la macula densa du tube distal (Fig. 15.28).

Les cellules sécrétant la rénine contiennent des granules neuro-endocrines.

Chez l'homme, elles prédominent dans la paroi de l'artériole afférente, bien qu'on en trouve un petit nombre dans l'artériole efférente.

Les cellules produisant la rénine ont des caractères ultrastructuraux de cellules myoépithéliales hautement spécialisées,







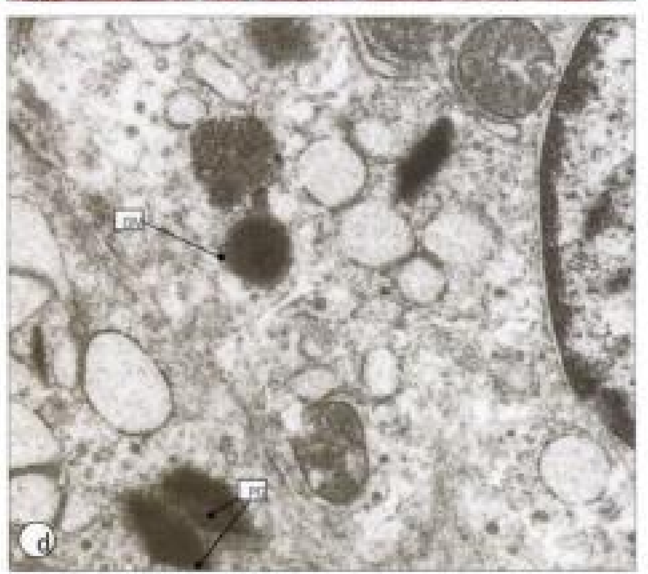


Fig. 15.28 Appareil juxta-glomérulaire

ⓐ Appareil juxta-glomérulaire formé de la macula densa, des cellules du lacis et des artérioles afférente et efférente. Dans les parois des artérioles se trouvent des cellules granulaires sécrétant de la rénine.

ⓑ Macula densa (MD) et artériole afférente (AA) avec les cellules musculaires lisses (M) contenant les granules de rénine, en coupe colorée au trichrome de Masson. Le vaisseau efférent et les cellules du lacis ne sont pas visibles sur cette coupe.

ⓒ Appareil juxta-glomérulaire humain en microscopie électronique. Noter la macula densa (MD), les cellules produisant la rénine (R), les cellules du lacis (L), les cellules mésangiales glomérulaires (G) et l'espace urinaire (EU).

ⓓ Cellules granulaires sécrétant la rénine dans la paroi de l'artériole afférente en microscopie électronique à fort grossissement. Noter les protogranules (PG)(type I) et les granules matures (GM)(type II).



Fig. 15.31 Anatomie du rein adulte

(a) Coupe de rein adulte fixée au formol, la couleur presque naturelle ayant été restaurée par l'alcool. Noter le cortex (C), la pyramide médullaire (M), culminant au sommet papillaire (P) qui fait protrusion dans la lumière d'un calice (Ca). On voit aussi les artères interlobaires (AI) et les artères arciformes (AArc).Les détails de la structure corticale sont peu visibles à l'oeil nu, mais le caractère rectiligne des composants médullaires est souligné par des amas de vaisseaux sanguins proéminents (vasa recta).

(b) Sur cette coupe en paraffine colorée à l'HE, préparée à partir d'un bloc du tissu de a, on distingue facilement le cortex (C) et la médullaire (M). Cette coupe montre aussi le caractère rectiligne vertical des composants médullaires, tubes et vaisseaux. A ce faible grossissement, on peut voir les glomérules qui apparaissent comme de petits points dans la corticale. Noter que quelques zones du cortex sont dépourvues de glomérules mais contiennent des systèmes de canaux circulant verticalement. Ces zones sont les irradiations médullaires, lieu où les tubes corticaux se drainent dans les canaux collecteurs.

(c) Sur cette coupe du cortex à un plus fort grossissement que b, on peut voir que la zone des irradiations médullaires (IM) est dépourvue de glomérules et que les artères interlobulaires (AIL) circulent dans les zones riches en glomérules.

(d) Cortex rénal – glomérules (G) et tubes corticaux (T).





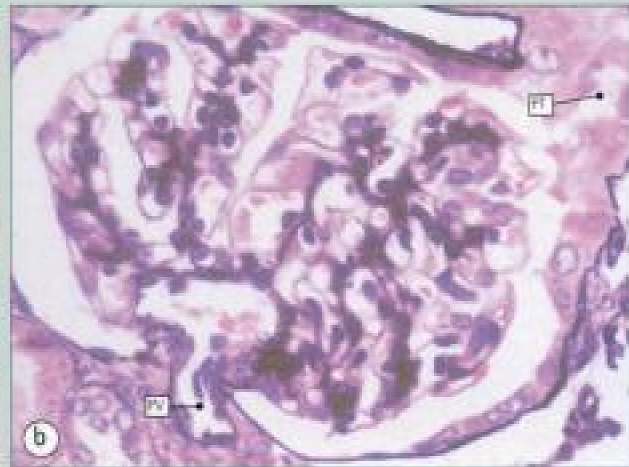


Fig. 15.32 Glomérule

ⓐ Les détails de la structure du peloton glomérulaire ne sont pas faciles à voir sur les coupes en paraffine sans l'aide de colorations spéciales délimitant les membranes basales capillaires. Sur cette coupe en microscopie optique à fort grossissement, on peut voir quelques lumières capillaires (LC), mais il est difficile de distinguer les cellules endothéliales, mésangiales, et épithéliales à podocytes.

ⓑ Glomérule coloré par la méthode argent-méthénamine de Jones qui met en évidence les membranes basales du mésangium et des capillaires. La nette délimitation de la membrane basale capillaire permet de reconnaître les cellules endothéliales (à l'intérieur de la membrane) et les podocytes épithéliaux (à l'extérieur de la membrane). Noter que cette incidence de coupe montre à la fois les pôles vasculaire (PV) et tubulaire (PT).

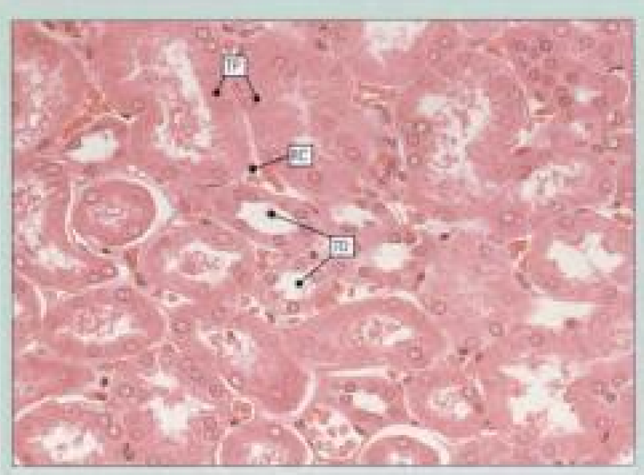




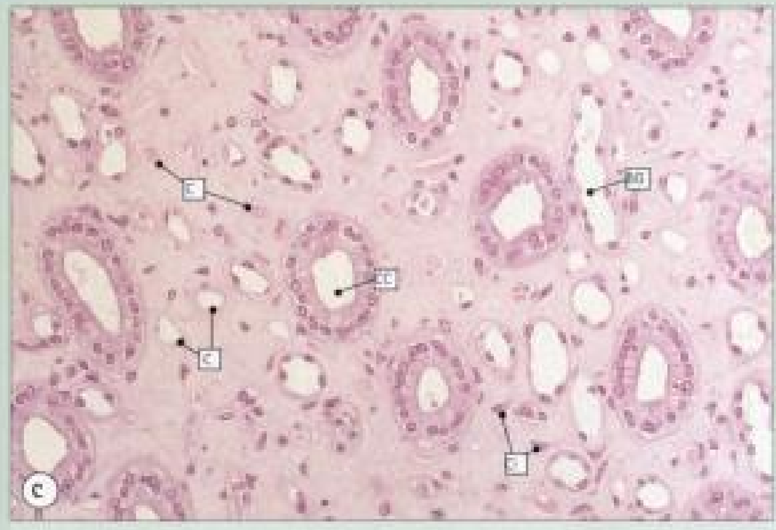
Fig. 15.33 Tubes corticaux

A ce fort grossissement des tubes corticaux, on voit que les tubes proximaux (TP) sont plus nombreux et plus proéminents, ayant un épithélium haut et une petite lumière. Les tubes distaux (TD) sont plus petits, ont un épithélium cubique et un calibre proportionnellement plus grand. Noter l'enchevêtrement du réseau capillaire(RC). On voit aussi les canaux collecteurs dans leur trajet vers l'irradiation médullaire et les anses de Henlé avec leurs branches larges et grêles.

Fig. 15.34 Appareil juxta-glomérulaire

Coupe passant par le hile vasculaire montrant une partie de l'appareil juxta-glomérulaire (AJG), bien que la structure détaillée soit difficilement visible. La partie la plus facilement visible en coupe en paraffine est la macula densa (MD); quelquefois on peut voir les artérioles afférente et efférente. Sans l'aide de colorations spéciales, on ne peut identifier spécifiquement les cellules du lacis et les cellules juxta-glomérulaires.





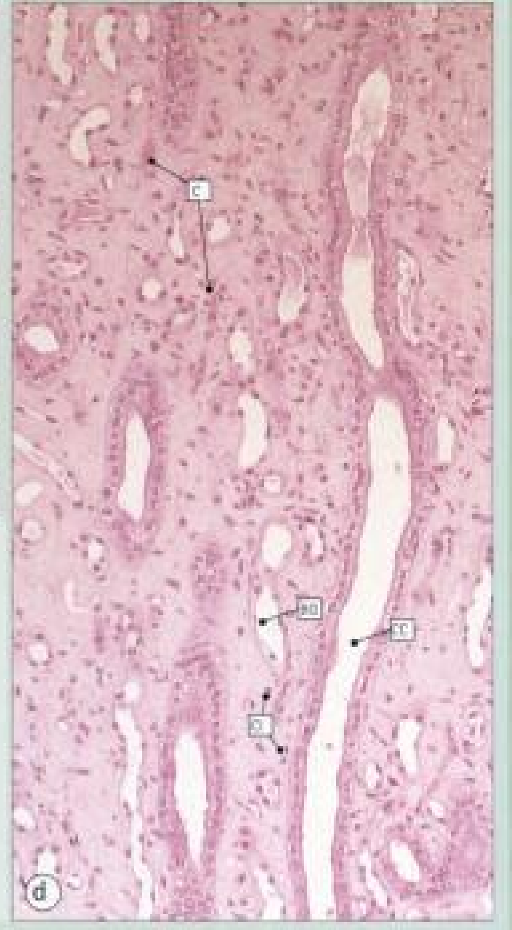


Fig. 15.35

ⓒ Sur cette coupe en microscopie optique de la médullaire interne, noter la différence du nombre de tubes et de canaux par rapport à ⓐ ou ⓑ. Il n'y a pas de branches larges d'anses de Henlé, mais les branches grêles (BG) sont nombreuses ainsi que les capillaires à paroi mince (C). Les canaux collecteurs (CC) sont plus larges et bordés d'un épithélium cubique à cellules claires. L'interstitium, faiblement coloré, forme maintenant une partie importante de la masse tissulaire et les petites cellules interstitielles dispersées, en étoiles ou fusi-formes, sont nombreuses (Ci). Sur cette coupe, les anses de Henlé, les vaisseaux et les canaux collecteurs sont coupés transversalement.

ⓓ Coupe longitudinale de la même plage de médullaire interne qu'en c. Noter les canaux collecteurs descendant dans la papille et qui deviennent de plus en plus gros à mesure qu'ils approchent du haut de la papille.



Fig. 15.36 Papille

Les grands canaux collecteurs (CC) sont moins nombreux car ils fusionnent et s'ouvrent dans le calice (C) au sommet de la papille. Au niveau de la papille, la médullaire distale ne contient pratiquement que de grands canaux collecteurs entourés d'un volumineux interstitium (I) avec de très rares anses de Henlé et plusieurs vasa recta. Les cellules interstitielles sont nombreuses.

DRAINAGE LYMPHATIQUE ET INNERVATION DU REIN

L'importance fonctionnelle du drainage lymphatique et de l'innervation rénale est probablement minime, puisque leur destruction lors des transplantations rénales est sans effet secondaire sérieux.

Dans le rein, les vaisseaux lymphatiques circulent avec les vaisseaux sanguins.

Le drainage lymphatique du cortex rénal se fait principalement par une série de vaisseaux lymphatiques qui circulent parallèlement aux vaisseaux sanguins corticaux; les canaux principaux suivent les vaisseaux interlobulaires, arciformes et interlobaires, pour émerger au niveau du hile rénal. Un système lymphatique mineur circule dans la capsule rénale et reçoit de petits affluents venant du cortex externe. Il y a quelques communications entre les deux systèmes dans le cortex.

Le rein reçoit une innervation autonome.

L'innervation du rein provient principalement du plexus coeliaque et on trouve des fibres à la fois adrénergiques et cholinergiques. En général, ces nerfs suivent le trajet des vaisseaux sanguins dans le cortex et la médullaire externe.

BAS APPAREIL URINAIRE

Le bas appareil urinaire est constitué d'une série de conduits et de réservoirs pour l'urine.

Le bas appareil urinaire est davantage une entité fonctionnelle que géographique; il s'étend depuis les éléments intrarénaux haut situés dans les lombes jusqu'à l'urètre. Il comprend:

- le système collecteur caliciel, dans lequel les gros canaux collecteurs de Bellini viennent s'aboucher au niveau de la papille;
- le bassinet, qui est le réservoir au niveau du hile rénal, où les différents calices déversent l'urine;
- l'uretère, long tube musculaire, qui conduit l'urine jusqu'à la vessie;
- la vessie, qui agit comme réservoir principal, stockant l'urine jusqu'à son évacuation;
- l'urètre, à travers lequel l'urine stockée dans la vessie est évacuée vers l'extérieur.

Plusieurs sphincters s'étagent à divers niveaux du bas appareil urinaire pour lui permettre d'agir comme réservoir. Les plus importants sont situés à la jonction entre la vessie et l'urètre et sont sous contrôle volontaire.

Ces voies excrétrices ont essentiellement la même structure de base: ce sont des tubes creux à paroi musculaire. A l'exception d'une partie de l'urètre, ils sont bordés d'un épithélium spécialisé capable de résister au contact des fluides de concentration variable contenant un certain nombre de substances toxiques. Cette bordure spécialisée est une forme d'épithélium stratifié connue sous le nom d'épithélium de transition ou, à ce niveau, urothélium (Fig. 15.37).

Le bas appareil urinaire est bordé par un épithélium de transition appelé urothélium.

L'urothélium est un épithélium pluristratifié dont l'épaisseur varie dans les différentes zones du bas appareil urinaire. Dans les petits calices, il n'y a que deux à trois couches, contre cinq à six dans la vessie vide; cela reflète probablement les différents degrés de distension auxquels ces deux structures sont habituellement soumises. Les cellules épithéliales de la vessie peuvent s'étirer, se déplacer l'une sur l'autre et s'aplatir, ce qui explique qu'une vessie distendue peut ne sembler bordée que par deux à trois couches de cellules étirées, aplaties.

Lorsqu'il n'est pas distendu, l'urothélium a une couche basale cubique plutôt compacte, des couches médianes à cellules polygonales, et une couche superficielle faite de grandes cellules plutôt cylindriques, souvent binucléées avec une bordure apicale bombant dans la lumière.



Fig. 15.37 Structure de base du bas appareil urinaire
Coupe transversale d'uretère humain en microscopie optique à faible grossissement, montrant la structure de base du bas appareil urinaire. Les parois sont musculaires et il y a une bordure interne d'urothélium spécialisé.

Au microscope optique, la surface de l'urothélium semble floue dans la vessie non distendue, du fait du relâchement de la membrane superficielle complexe et sinueuse (Fig. 15.38).

Les cellules urothéliales possèdent des zones spécialisées au niveau de la membrane cellulaire apicale. Au microscope électronique, la couche superficielle apparaît hautement spécialisée. La face apicale de chaque cellule porte de nombreux replis, avec des fentes profondes descendant dans le cytoplasme qui contient aussi des vésicules fusiformes, réserves de membrane cellulaire identique à celle de la surface apicale, pouvant être mobilisées rapidement lors de la distension vésicale (Fig. 15.39).

On ne sait pas bien si toutes ces vésicules communiquent avec la lumière (elles seraient alors des fentes coupées obliquement) ou si elles représentent des segments de réserve de la membrane de surface pouvant être incorporés à la couche superficielle quand la lumière est distendue par l'urine et requiert une surface plus importante.

A l'état distendu, les grandes cellules de la couche superficielle s'aplatissent, perdent leur bombement apical convexe, et les fentes profondes et les vésicules multilamellaires se raréfient considérablement.

D'un bout à l'autre du bas appareil urinaire, l'urothélium repose sur une mince membrane basale indistincte, elle-même reposant sur un support sous-épithélial dense d'épaisseur variable, constitué principalement de collagène, la lamina propria.





Fig. 15.38 Urothélium
ⓐ Aspect caractéristique de l'urothélium de la vessie coloré par l'H.E., en microscopie optique à fort grossissement, à l'état non distendu. Quand la lumière est distendue par l'urine, les cellules s'aplatissent et forment une couche plus mince. Noter l'existence de cinq-six couches, les cellules superficielles parfois binucléées et la surface luminale (SL) indistincte.
ⓑ Coloration au trichrome de Masson: mise en évidence des bordures latérales des cellules de l'urothélium et de leur nature stratifiée. Noter la surface luminale indistincte (SL).

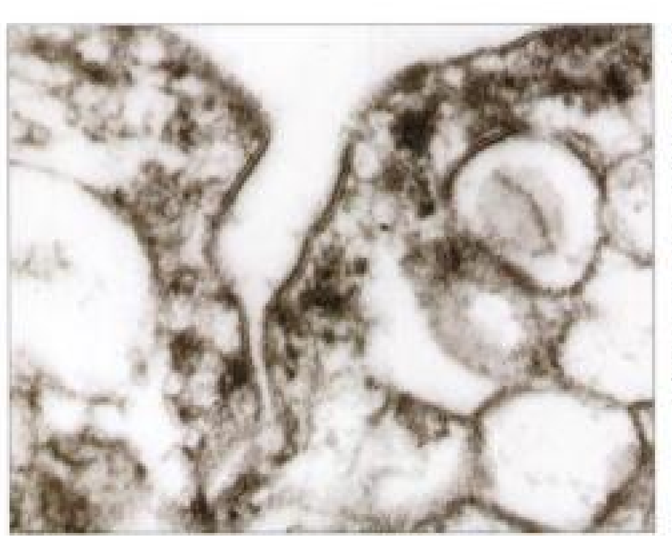


Fig. 15.39 Revêtement urothélial
Vessie humaine post mortem non distendue, en microscopie électronique, montrant quelques aspects de la structure unique de la surface des cellules urothéliales. La surface luminale montre des zones d'une membrane à trois couches cellulaires (membrane asymétrique), mieux vues dans l'invagination formant les plaques de membrane.

La membrane possède une lame centrale claire, située entre une lame externe épaisse dense aux électrons et une lame interne mince dense. Immédiatement sous la surface, le cytoplasme contient de nombreuses vésicules rondes ou ovales (vésicules plurilaminaires) bordées par une membrane trilaminaire identique. Ces vésicules s'incorporent à la surface luminale en fusionnant avec les fréquentes invaginations au fur et à mesure que la vessie se remplit et que la surface de l'urothélium s'étire.

La lamina propria et les couches musculaires sont externes par rapport à l'urothélium.

Sous la lamina propria se trouvent des couches de muscles lisses qui, dans le système pyélocaliciel et les uretères, sont responsables des contractions péristaltiques obligeant l'urine à descendre vers la vessie.

La paroi urétérale est constituée de couches musculaires concentriques.

Dans l'uretère, on distingue apparemment deux couches musculaires: une couche interne longitudinale et une couche externe circulaire (voir Fig. 15.37). En fait, des études tridimensionnelles suggèrent que les deux couches musculaires sont hélicoïdales, avec une hélice interne à spirale lâche et une hélice externe à spirale plus serrée (Fig. 15.40); ces couches semblent respectivement longitudinale et circulaire lorsque l'uretère est coupé transversalement.

Dans le système pyélocaliciel, architecturalement plus complexe, et dans la vessie, virtuellement sphérique, la disposition des couches est moins bien définie.

La paroi vésicale comporte trois couches musculaires.

On considère que la vessie comporte trois couches musculaires:

- une couche interne, en continuité avec la couche longitudinale interne de l'uretère;
- une couche médiane en continuité avec la couche circulaire externe de l'uretère;
- une couche externe supplémentaire, dans laquelle les fibres sont disposées approximativement comme celles de la couche la plus interne (longitudinalement).

Puisque la vessie est grossièrement sphérique et non cylindrique, et que la musculature vésicale n'est, en aucun cas, une prolongation déformée de l'arrangement hélicoïdal de l'uretère, les termes "longitudinale" et "circulaire" ont ici peu de signification.

La disposition des muscles semble souvent plus aléatoire sur les coupes histologiques, sauf au niveau du col vésical mince où les couches redeviennent individualisables (Fig. 15.41).

Une valve fonctionnelle prévient le reflux de l'urine pendant la miction.

Dans l'uretère normal qui est un fin tube creux, l'urine est poussée vers le bas par le péristaltisme afin de ne jamais refluer vers le rein. Cependant, en cas de globe vésical, la lumière urétérale, distendue, ne peut être fermée par une contraction musculaire. Quand la vessie se contracte pendant la miction, l'urine peut alors refluer vers le haut dans les uretères ouverts, et léser le rein.

Bien qu'il n'y ait pas de valve anatomique à la jonction entre uretères et vessie, un reflux potentiellement néfaste est évité par une valve physiologique qui résulte du trajet oblique des uretères à travers la musculaire vésicale, au niveau des régions postéro-latérales.

Quand la vessie se distend et s'agrandit, les ouvertures urétérales se ferment, en partie du fait de la compression de la lumière urétérale par la pression extrinsèque de la musculature de la paroi vésicale et en partie du fait de l'angle aigu formé au niveau de l'abouchement des uretères dans la vessie.

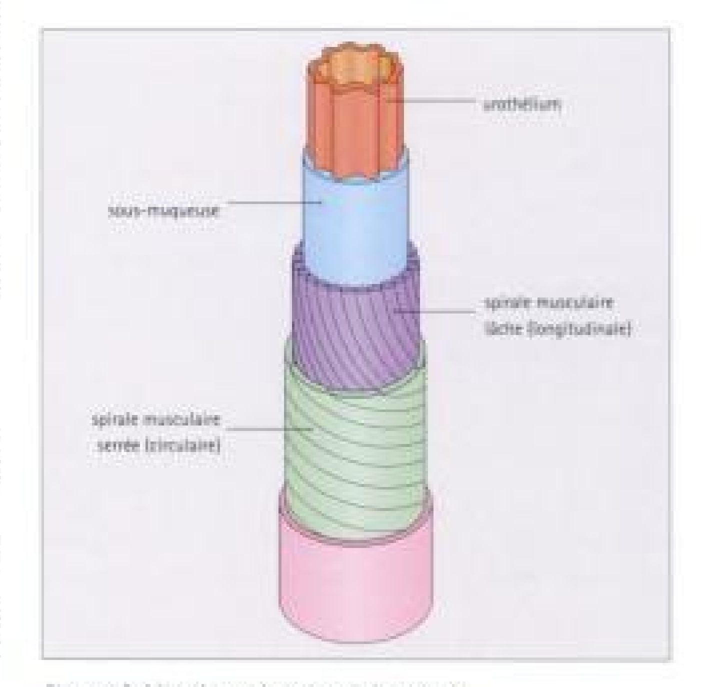


Fig. 15.40 Musculature du bas appareil urinaire
Disposition des couches musculaires: les fibres musculaires ne sont pas réellement circulaires ou longitudinales, mais respectivement serrées ou lâches.



Fig. 15.41 Paroi vésicale
Sous l'urothélium se trouve une zone sous-muqueuse contenant des fibres de collagène. La paroi est essentiellement composée de muscle lisse vaguement disposé en trois couches. Cette disposition est plus nette au niveau du col vésical, comme sur cette coupe.

A la jonction entre la vessie et l'urètre, se trouve un sphincter musculaire, le sphincter interne, qui permet à la vessie, quand il est fermé, de servir de réservoir d'urine. Quand le sphincter est relâché, la miction se produit.

L'innervation vésicale provient du système nerveux autonome.
L'innervation sympathique et parasympathique de la vessie vient du système nerveux autonome.

Les fibres sensitives venant de la vessie transmettent des signaux sur le degré de distension vésicale à la moelle épinière sacrée.

Les fibres parasympathiques se terminant dans les muscles et l'adventice de la vessie agissent comme nerfs effecteurs de la miction.

Les fibres sympathiques innervent les vaisseaux sanguins de la vessie.

L'urètre conduit l'urine de la vessie jusqu'à son élimination.
L'urètre est le canal excréteur terminal par lequel l'urine est évacuée; il est différent chez l'homme et la femme.

L'urètre féminin, court, mesure environ 5 cm. Il circule depuis la vessie et s'ouvre vers l'extérieur au milieu du vestibule génital, juste entre le clitoris et le bord supérieur de l'orifice vaginal.

L'urètre est bordé principalement par un épithélium malpighien stratifié et sa lamina propria contient de nombreux canaux vasculaires ainsi que quelques petites glandes sécrétant du mucus.

La paroi musculaire urétrale est en continuité avec le muscle lisse involontaire de la vessie, mais elle est renforcée par un sphincter musculaire strié sous contrôle volontaire, le sphincter externe; on le trouve autour de la portion médiane de l'urètre, quand il traverse les muscles striés du plancher pelvien.

L'urètre masculin, mesurant 20 à 25 cm de longueur, est plus complexe que celui de la femme puisque c'est non seulement le conduit final du système urinaire, mais aussi celui de l'appareil génital masculin (voir Fig. 16.1). On peut le diviser en trois segments:

- l'urètre prostatique commence au col de la vessie et circule dans la glande prostatique. Il reçoit de nombreuses glandes péri-urétrales débouchant par de courts canaux, et les deux canaux éjaculateurs d'origine prostatique.
- l'urètre membraneux est le court segment (environ 1 cm de long) qui circule à travers les muscles du plancher pelvien. C'est le siège du contrôle mictionnel volontaire puisqu'il possède un sphincter, le sphincter externe, fait de muscles striés, entourant l'urètre.
- l'urètre pénien est la partie distale de l'urètre qui circule à travers le corps spongieux du pénis, s'ouvrant à l'extérieur au niveau du méat externe du gland; de petites glandes muqueuses, comme chez la femme, s'ouvrent dans l'urètre pénien.

L'urètre masculin est bordé au départ d'un épithélium semblable à celui du reste du bas appareil urinaire, mais il perd progressivement son aspect urothélial dans les segments membraneux et pénien où il se transforme en un épithélium cylindrique plutôt non spécialisé, pseudostratifié. Il devient finalement un épithélium malpighien stratifié dans l'urètre pénien distal, près du méat urinaire, où il fusionne avec l'épithélium malpighien stratifié du gland.

?

1. LA BARRIÈRE DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE COMPREND
   - (a) des cellules endothéliales
   - (b) une couche épithéliale podocytaire
   - (c) l'épithélium aminci de la capsule de Bowman
   - (d) la membrane basale capillaire
   - (e) des sites superficiels polyanioniques

2. L'ÉPITHÉLIUM DU TUBE CONTOURNE PROXIMAL
   - (a) possède des microvillosités extensives à la surface luminale
   - (b) possède des interdigitations extensives basales
   - (c) réabsorbe l'eau du filtrat glomérulaire
   - (d) excrète du glucose dans le filtrat glomérulaire
   - (e) est en partie contôlé par le niveau de sécrétion de l'hormone anti-diurétique (ADH) sécrétée par la post-hypophyse

3. L'APPAREIL JUXTA-GLOMÉRULAIRE
   - (a) est situé dans le mésangium glomérulaire
   - (b) contient des cellules myoépithéliales hautement spécialisées qui renferment des granules neuroendocrines
   - (c) sécrète l'angiotensine
   - (d) sécrète la rénine
   - (e) est important pour maintenir le volume plasmatique et la pression sanguine

4. DANS LE BAS APPAREIL URINAIRE
   - (a) le système pyélo-caliciel, l'uretère et la vessie sont bordés d'un épithélium de transition
   - (b) l'uretère possède deux couches musculaires
   - (c) la vessie possède deux couches musculaires
   - (d) l'urètre masculin est bordé par un épithélium cylindrique pseudostratifié sur toute sa longueur
   - (e) l'urètre féminin est bordé en grande partie par un épithélium malpighien stratifié

16. Appareil génital masculin

INTRODUCTION

L'appareil génital masculin est responsable :

- de la production, de la nutrition et du stockage temporaire des gamètes mâles haploïdes (spermatozoïdes) ;
- de l'émission d'une suspension de spermatozoïdes (sperme) dans l'appareil génital féminin ;
- de la production d'hormones sexuelles mâles (androgènes).

Les deux premières fonctions ne sont effectives qu'en période de maturation sexuelle, tandis que la production hormonale est nécessaire tout au long de la vie, même in utero.

L'appareil génital masculin (Fig. 16.1) comporte :

- les testicules qui produisent les spermatozoïdes et sécrètent des androgènes ;
- l'épididyme, le canal déférent, le canal éjaculateur et l'urètre, qui constituent un système de canaux assurant le transport des spermatozoïdes vers l'extérieur ;
- les vésicules séminales, la prostate et les glandes bulbo-urétrales (glandes de Cowper) qui sont des glandes exocrines élaborant la majeure partie du sperme en fournissant milieu de transport liquide et nutriments aux spermatozoïdes ;
- le pénis, qui est un organe capable d'érection pour pénétrer dans le vagin lors d'un rapport sexuel.

Les testicules, l'épididyme et le canal déférent sont situés dans le scrotum, poche revêtue de peau contenant une cavité tapissée d'un mésothélium et communiquant avec la cavité péritonéale par le canal inguinal.

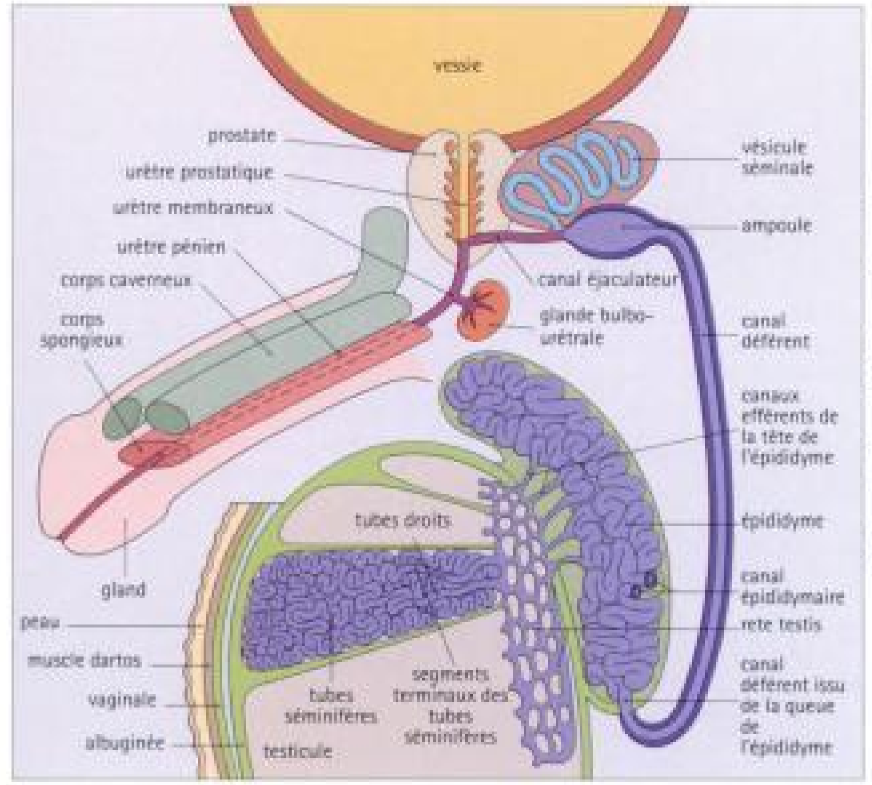


Fig. 16.1 Appareil génital masculin.
La spermatogenèse se déroule dans les tubes séminifères et les spermatozoïdes qui en résultent passent dans le rete testis au niveau du hile testiculaire.

A partir du rete testis, les spermatozoïdes transitent par une douzaine de canaux efférents qui fusionnent dans la tête de l'épididyme pour former le canal épididymaire, très contourné. Au sein de ce canal, ils acquièrent leur mobilité.

Les spermatozoïdes empruntent ensuite le canal déférent, long et rectiligne, pour gagner le court canal éjaculateur qui reçoit les abondantes sécrétions des vésicules séminales.

Les canaux éjaculateurs droit et gauche traversent ensuite la prostate et s'ouvrent dans l'urètre prostatique.

Les produits de sécrétion de la prostate et des glandes bulbo-urétrales (glandes de Cowper) se mêlent au sperme le long de l'urètre pénien.

TESTICULES

ANATOMIE ET DÉVELOPPEMENT

Les testicules sont des organes pairs, situés en dehors de la cavité abdominale, dans le scrotum. Cette localisation des testicules dans le scrotum fait que leur température est inférieure d'environ 2-3°C à celle du corps, ce qui est essentiel au déroulement normal de la spermatogenèse.

Embryologiquement, les testicules se développent à la partie haute de la paroi abdominale postérieure et migrent vers le scrotum, qu'ils atteignent habituellement pendant le septième mois de la vie intra-utérine. S'ils ne migrent pas jusqu'au scrotum (cryptorchidie), leur production de spermatozoïdes est défectueuse.

Chaque testicule mature est un organe ovoïde d'environ 4 à 5 cm de long, 3 cm d'épaisseur et 2,5 cm de large, pesant habituellement 11 à 17 g. Le testicule droit est souvent un peu plus volumineux que le gauche.

Chaque testicule est coiffé sur son bord postérieur par l'épididyme (voir page 318) et est suspendu dans le sac scrotal par le cordon spermatique qui contient le canal déférent (voir page 319) et des vaisseaux artériels, veineux et lymphatiques.

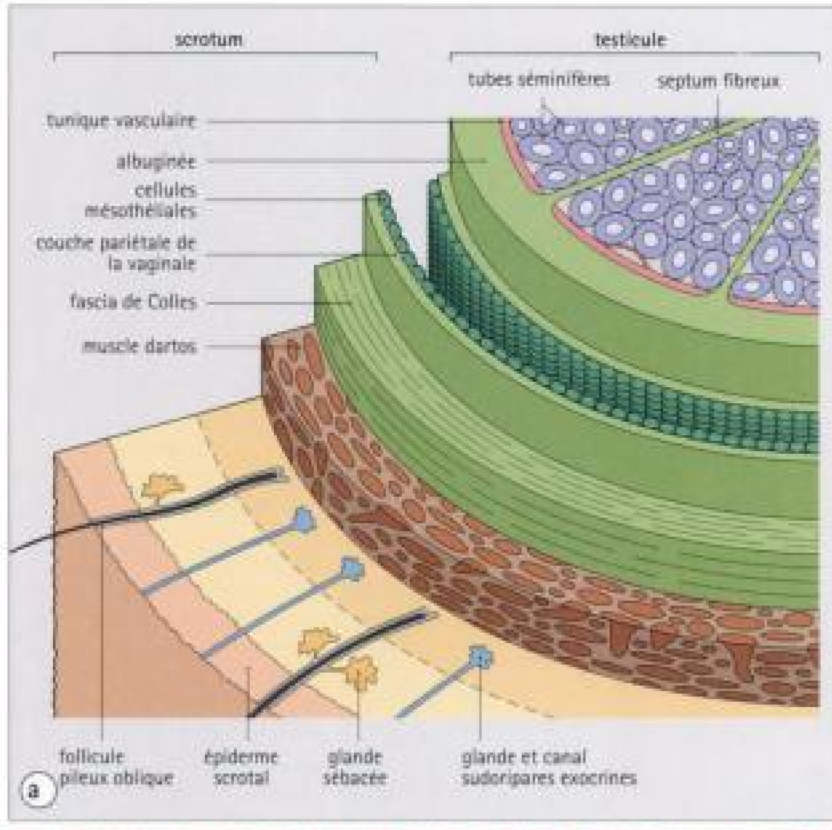


Fig. 16.2 Scrotum et vaginale.
ⓐ Le scrotum est recouvert extérieurement par une peau contenant des follicules pileux obliques (produisant un poil frisé) et de nombreuses glandes sudoripares exocrines.

Dans les couches profondes de la peau, des cellules musculaires lisses se disposent de façon assez désordonnée pour former le muscle dartos, mal défini, dont la contraction provoque le plissement de la peau scrotale.

Au-dessous du muscle dartos se situe un fascia fibreux (fascia de Colles) dont la zone la plus profonde se densifie pour constituer la couche pariétale dense de la vaginale. La vaginale est bordée intérieurement par un mésothélium identique et en continuité avec celui de la cavité péritonéale. La vaginale bordée de mésothélium constitue la face interne du sac scrotal, séparée de la surface testiculaire par un espace virtuel contenant un liquide lubrifiant permettant au testicule de bouger à l'intérieur, sans à-coups ni friction.

Une capsule fibreuse épaisse, revêtue d'une couche de cellules mésothéliales aplaties, la couche viscérale de la vaginale (albuginée), recouvre la surface testiculaire. Une couche étroite de tissu de soutien lâche, contenant des vaisseaux sanguins superficiels, sépare la capsule fibreuse des tubes séminifères testiculaires.
ⓑ Albuginée du testicule en microscopie optique. Notez la cavité scrotale (C), l'albuginée (A), fibreuse, recouverte de mésothélium en dehors, la fine couche vasculaire (V), parfois appelée tunique vasculaire, et les tubes séminifères (S).



TUMÉFACTIONS SCROTALES

Les causes les plus fréquentes de tuméfaction scrotale sont l'hydrocèle, l'hématocèle et la hernie inguinale.

- Une hydrocèle est la production et l'accumulation excessives de liquide dans le scrotum.
- Au décours d'un traumatisme, le saignement dans la cavité scrotale peut produire une hématocèle.
- Une hernie inguinale se caractérise par le passage dans le sac scrotal de viscères abdominaux à travers le canal inguinal.

On peut le plus souvent réintégrer manuellement dans la cavité abdominale les viscères faisant hernie : c'est la hernie inguinale réductible.

La réintégration peut cependant parfois se révéler impossible (hernie inguinale irréductible). Dans ce cas, la vascularisation des viscères peut être interrompue, conduisant à leur ischémie (hernie inguinale étranglée).

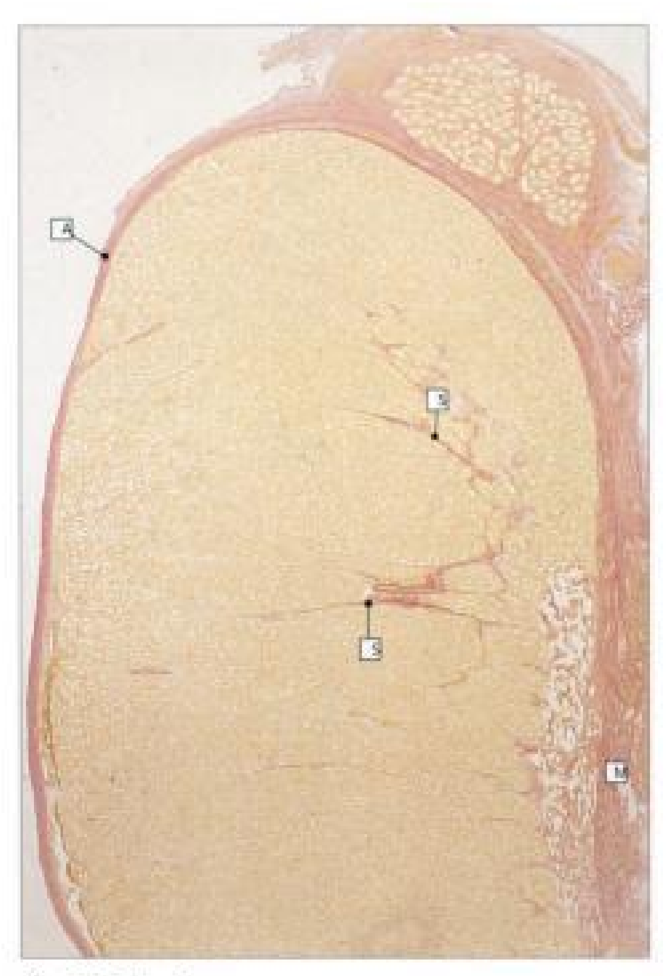


Fig. 16.3 Testicule.
Coupe sagittale d'un testicule à faible grossissement, colorée au Van Gieson qui met en évidence le collagène (rouge). Notez l'albuginée (A) qui s'épaissit en arrière pour former le mediastinum testis (M). A partir du mediastinum testis, des septa fibreux (S) pénètrent dans le testicule et le divisent en lobules.

Le testicule est entièrement entouré par l'albuginée, tunique qui, en arrière, laisse la place au mediastinum testis se prolongeant partiellement dans le corps du testicule (Fig. 16.3). Le mediastinum testis est creusé par un réseau canaliculaire, le rete testis (voir page 317), servant de voie de passage aux spermatozoïdes. C'est également dans cette région que passent les vaisseaux sanguins et lymphatiques. Des septa fibreux issus du mediastinum testis cloisonnent le corps du testicule (Fig. 16.3) en 250 à 350 lobules, chaque lobule contenant 1 à 4 tubes séminifères.

TUBES SÉMINIFÈRES

Le tube séminifère est une anse fermée contournée, non ramifiée, dont les deux extrémités s'ouvrent dans le rete testis.

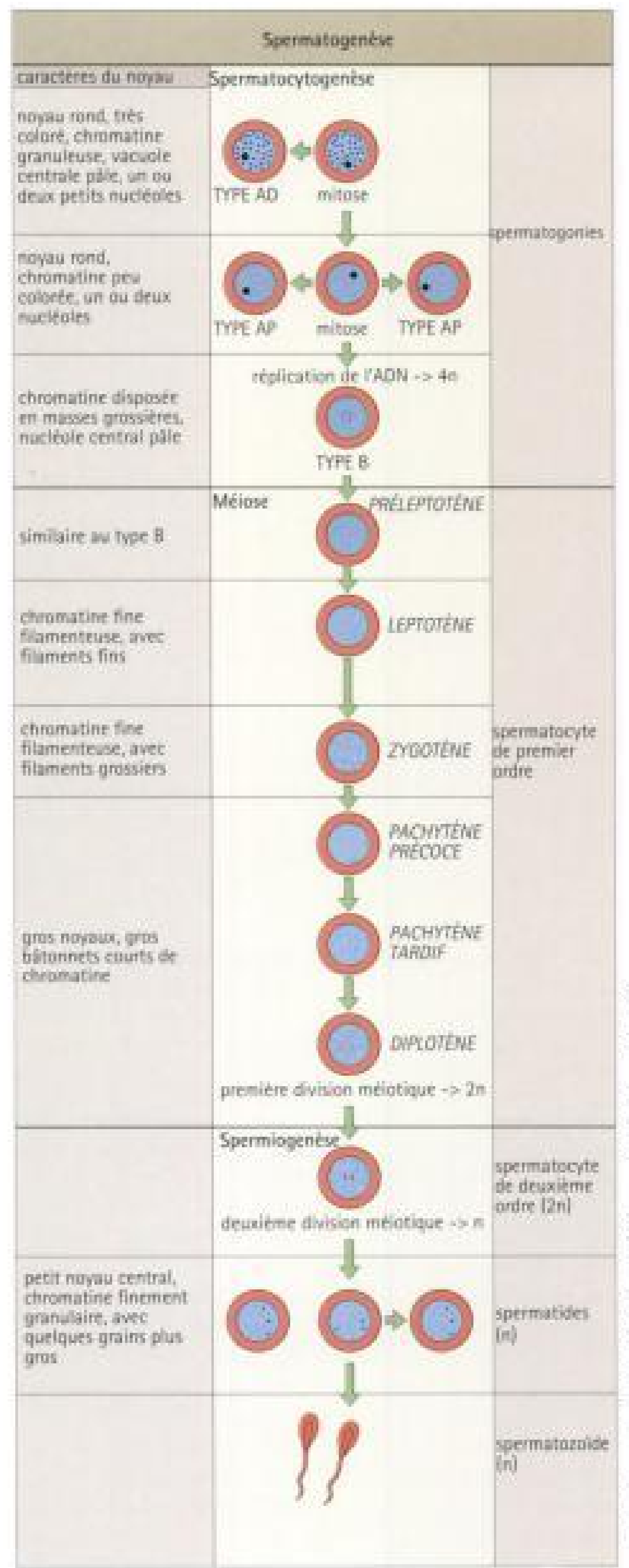
Le rete testis est un système canalaire localisé au niveau du hile postérieur du testicule, près du mediastinum testis.

Chaque tube séminifère mesure environ 150 µm de diamètre et 80 cm de long (la longueur totale de l'ensemble des tubes séminifères est dans chaque testicule estimée entre 300 et 900 m).

Chez l'homme en période d'activité génitale, le tube séminifère possède une lumière centrale bordée d'un épithélium, l'épithélium séminal, dont les cellules germinales se divisent activement et se mêlent à une population de cellules de soutien (sustentaculaires), les cellules de Sertoli.

Les cellules bordantes reposent sur une membrane basale bien définie, bordée par une couche de fibres de collagène contenant des fibroblastes ainsi que d'autres cellules fusiformes, les cellules myoïdes qui, comme les cellules musculaires lisses, expriment de la desmine. Dans quelques espèces animales, ces cellules forment une couche péritubulaire continue et se contractent rythmiquement, participant peut-être ainsi à la propulsion des spermatozoïdes non mobiles vers le rete testis (les spermatozoïdes n'acquièrent leur mobilité qu'après avoir passé l'épididyme). Dans le testicule humain, les cellules myoïdes forment une couche moins distincte, habituellement non circonférentielle.

La paroi externe du tube, comprenant la lame basale, la couche de fibres de collagène et la couche de cellules myoïdes, est parfois appelée membrana propria.



Les vaisseaux sanguins, ainsi que des amas de cellules interstitielles (cellules de Leydig) hormono-sécrétantes, sont situés dans les interstices séparant les tubes séminifères adjacents (Fig. 16.4).

ÉPITHÉLIUM SÉMINAL ET SPERMATOGENÈSE. L'épithélium séminal bordant les tubes séminifères produit les gamètes masculins haploïdes (spermatozoïdes) par une série d'étapes chronologiques, la spermatocytogenèse, la méiose et la spermiogenèse (Fig. 16.5).

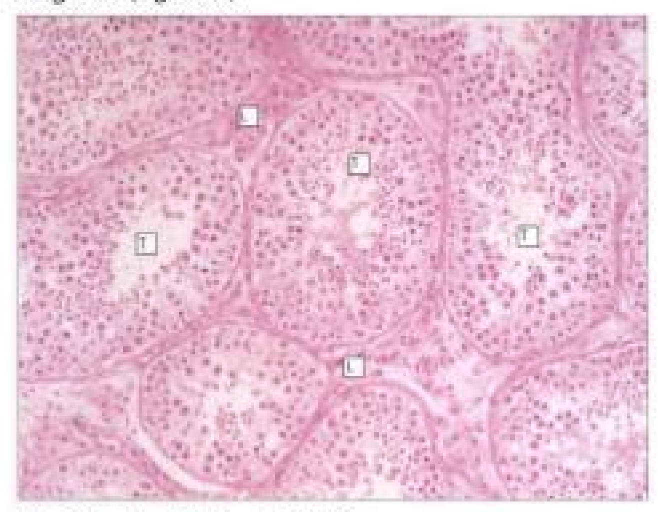


Fig. 16.4 Tubes séminifères et interstitium.
Tubes séminifères (T) en coupes transversales, longitudinales et obliques, bordés par l'épithélim séminal et entourés de la membrana propria. Des vaisseaux sanguins et des cellules de Leydig (L) sont situés dans les interstices.

Fig. 16.5 Spermatogenèse.
La spermatogenèse commence avec le développement des spermatogonies, dont on connaît trois types : le type A sombre (Ad), le type A pâle (Ap) et le type B.

On pense que les spermatogonies Ad sont les précurseurs qui se divisent pour produire de nouvelles spermatogonies Ad et quelques spermatogonies Ap, ces dernières donnant naissance aux spermatogonies B qui formeront les spermatocytes en débutant la méiose.

Après leur différenciation à partir des spermatogonies B, les spermatocytes de premier ordre (spermatocytes I) passent par divers stades avant la première division méiotique. Au stade préleptotène, le spermatocyte a la même morphologie que la spermatogonie B mais la cellule n'est plus en contact avec la membrane basale du tube séminifère. La première division méiotique donne naissance à des spermatocytes de deuxième ordre (spermatocytes II), plus petits que les spermatocytes I parentaux, avec une chromatine fine, granuleuse. Les spermatocytes II subissent très rapidement la seconde division méiotique pour produire les spermatides haploïdes, à partir desquelles se développent les spermatozoïdes.

Les noyaux arrondis centraux des spermatides situées vers la lumière des tubes séminifères possèdent une chromatine finement granuleuse, parfois condensée en plus grosses masses. Leur diamètre est à peu près de moitié inférieur à celui des noyaux des spermatocytes I dont ils dérivent.

Au cours de la spermatocytogenèse, les cellules souches (spermatogonies) se multiplient par mitose.
La division mitotique (voir Fig. 2.26) aboutit à la production de spermatogonies dont certaines se différencient en spermatocytes de premier ordre (spermatocytes I) (Fig. 16.6).

Chez l'homme, les spermatogonies peuvent être séparées en trois groupes selon les caractères de leur noyau. On distingue les cellules de type A sombres (Ad), les cellules de type A pâles (Ap) et les cellules de type B. Les spermatogonies de type Ad seraient les cellules souches du système, donnant naissance par mitose à d'autres spermatogonies Ad et à quelques spermatogonies Ap lesquelles, à leur tour, se divisent par mitose pour constituer des amas de cellules filles reliées entre elles par des ponts cytoplasmiques. Ces spermatogonies Ap se différencient ensuite en spermatogonies de type B qui se multiplient par mitose puis se différencient en amas pour former des spermatocytes I.

Les spermatocytes I répliquent leur ADN peu après leur formation, ce qui marque la fin de la spermatocytogenèse (4n).

La division méiotique intervient au stade des spermatocytes.
La méiose est décrite à la page 29. Les spermatocytes I subissent une longue prophase, de 22 jours environ, pendant laquelle les modifications de la chromatine nucléaire permettent d'indentifier les stades préleptotène, leptotène, zygotène, pachytène et diplotène (voir Fig. 16.5).

La première division méiotique survient après les stades pachytène/diplotène, avec formation de spermatocytes de deuxième ordre (spermatocytes II). Ceux-ci subissent rapidement (en quelques heures) la deuxième division de la méiose qui sépare les deux chromatides de chaque chromosome, aboutissant à des spermatides haploïdes.

Au cours de la spermiogenèse, les spermatides haploïdes se différencient en spermatozoïdes.
La spérmiogenèse peut être divisée en quatre phases qui se déroulent alors que les spermatides sont encastrées dans de petites dépressions, à la partie luminale libre des cellules de Sertoli (voir page 316).

Ces quatre phases sont :
- la phase golgienne,
- la phase de formation de la cape,
- la phase acrosomiale,
- la phase de maturation,

et sont schématisées en détail dans la figure 16.7 de la page 314.

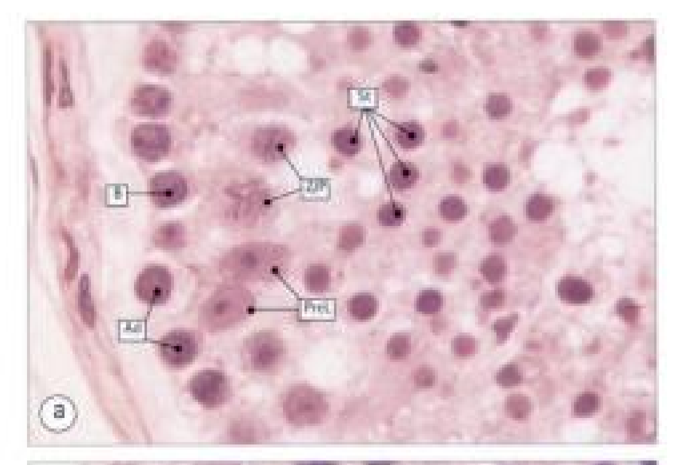




Fig. 16.6 Spermatocytogenèse et spermiogenèse dans le tube séminifère. La spermatogenèse survient par vagues sur toute la longueur des tubes séminifères, de telle sorte que sur des aires voisines de chaque tube, la spermatocytogenèse et la spermiogenèse en sont à des stades différents.
ⓐ Spermatogonies de types Ad et B et spermatocytes I aux stades préleptotène (PreL) et zygotène/pachytène (Z/P). Il y a également quelques spermatides (St).
ⓑ Stade plus tardif avec spermiogenèse. Notez les spermatogonies (Ad), les stades préleptotène (PreL) et zygotène/pachytène (Z/P) des spermatocytes I et les spermatides (St), ainsi que les spermatozoïdes (Sz) inclus dans le cytoplasme de cellules de Sertoli. Ces dernières sont peu visibles en microscopie optique.

L'acrosome, qui recouvre des 2/3 aux 3/4 antérieurs du noyau, peut être considéré comme un lysosome géant spécialisé. Il contient des glycoprotéines et de nombreuses enzymes parmi lesquelles une protéase, une phosphatase acide, une neuraminidase et une hyaluronidase.

Les enzymes acrosomiales, libérées lors de la fécondation, permettent aux spermatozoïdes de traverser la corona radiata et la zone pellucide de l'ovule (voir Chapitre 17).

La région de la queue du spermatozoïde mature comprend la région du col et les pièces intermédiaire, principale et terminale.

Courant sur toute la longueur de la queue, se trouve l'axonème, responsable de la mobilité du spermatozoïde. C'est essentiellement un cil long et spécialisé, avec neuf doublets de tubules périphériques et une paire centrale (voir Fig. 3.17).

Le col est la partie proximale de la queue. C'est un segment court et rétréci contenant la paire de centrioles et la pièce connective qui forme les neuf bandelettes fibreuses entourant l'axonème.

L'axonème se poursuit dans la partie centrale de la pièce intermédiaire, où il est entouré des neuf fibres longitudinales provenant de la pièce connective du col, doublées en périphérie d'une gaine de mitochondries allongées, tassées les unes contre les autres. La limite inférieure de la pièce intermédiaire est marquée par un rétrécissement brutal, associé à un épaississement annulaire de la membrane plasmique, l'annulus.

La pièce principale, segment le plus long de la queue du spermatozoïde, comprend l'axonème entouré par neuf fibres longitudinales grossières, elles-mêmes entourées de nombreuses fibres externes concentriques. L'une des fibres longitudinales antérieures et l'une des fibres longitudinales postérieures fusionnent avec des fibres circonférentielles. Les sept autres fibres longitudinales se répartissent donc de façon asymétrique,

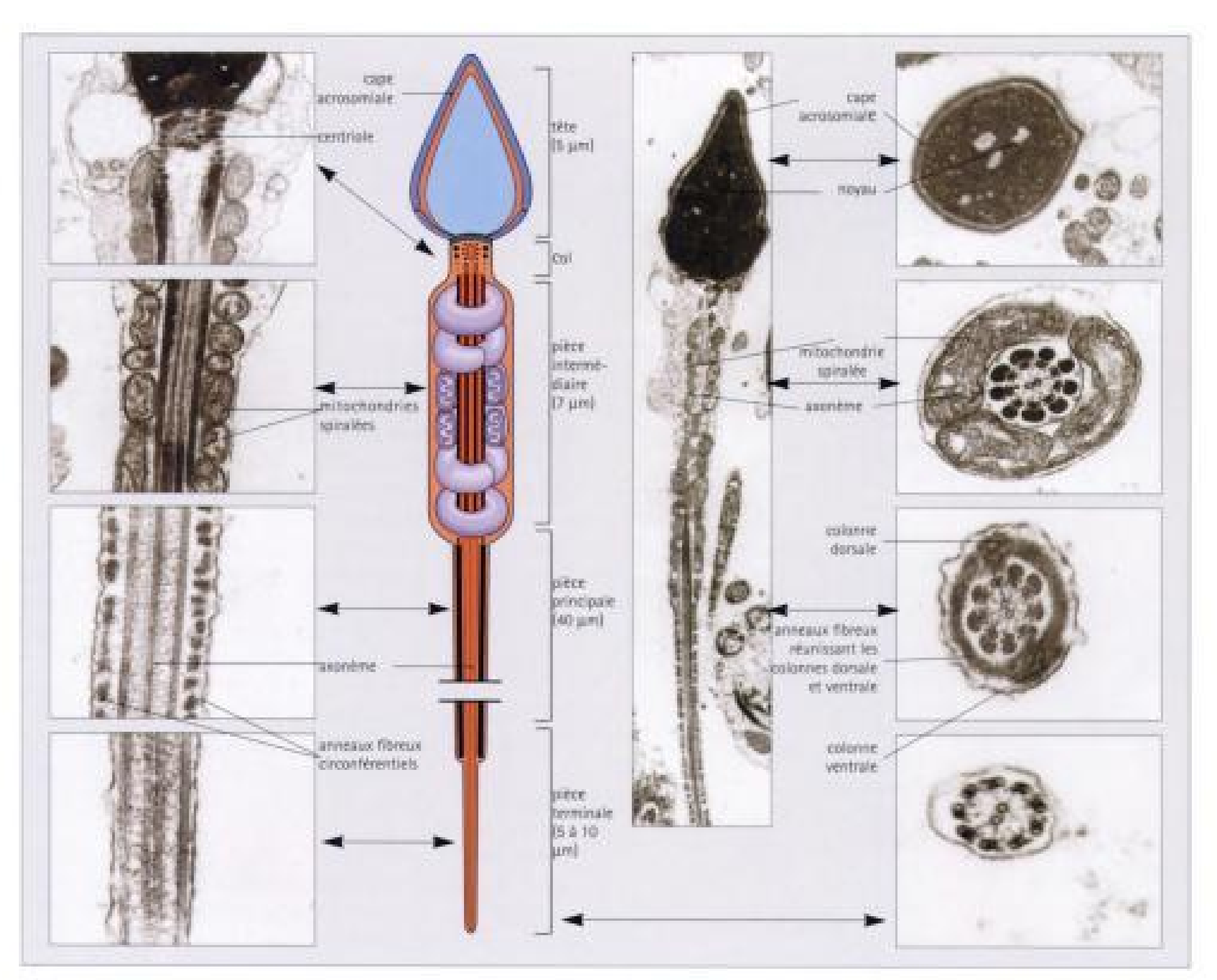


Fig. 16.8 Spermatozoïde mature.
Spermatozoïde mature avec son aspect correspondant en microscopie électronique.

constituant des compartiments latéraux de respectivement quatre et trois fibres.

Les fibres longitudinales et circulaires disparaissent à la jonction entre les pièces principale et terminale, de telle sorte que la pièce terminale, très courte, n'est constituée que de l'axonème.

CELLULES DE SERTOLI

La cellule de Sertoli repose sur une membrane basale; son apex, irrégulier, fait saillie dans la lumière du tube séminifère.

Les cellules de Sertoli sont des cellules cylindriques hautes (Fig. 16.9) et elles prédominent jusqu'à la puberté, puis elles ne représentent plus que 10 % des cellules bordant les tubes séminifères. Chez l'homme âgé toutefois, on observe fréquemment une diminituion du nombre de cellules germinales et par conséquent une augmentation relative du nombre de cellules de Sertoli.

Les cellules de Sertoli ne sont pas concernées par des facteurs potentiellement nocifs pour les cellules germinales. Par exemple, elles ne dégénèrent pas lorsqu'elles sont exposées à la température normale du corps et persistent dans les testicules ectopiques.

Le noyau de la cellule de Sertoli est irrégulier, avec de profonds replis, mais tend à prendre une forme ovalaire, avec un grand axe perpendiculaire à la membrane basale. Sa chromatine est fine et son nucléole bien visible.

La cellule de Sertoli est irrégulière, avec de nombreuses expansions cytoplasmiques ramifiées qui entrent en contact avec les expansions des cellules adjacentes pour former un réseau cytoplasmique. Ce réseau, entourant les cellules germinales en développement, est grossièrement divisé en compartiments basal et adluminal par des jonctions serrées (voir Fig. 3.6).

D'autres types de jonctions intercellulaires, comme des « gap junctions » et parfois des desmosomes, ont été décrits (voir chapitre 3) entre cellules de Sertoli. On a également observé des structures de type jonctionnel entre cellules de Sertoli et cellules germinales en développement.

Le cytoplasme des cellules de Sertoli, éosinophile et finement granulaire, contient parfois des vacuoles lipidiques. En microscopie électronique, on note un abondant réticulum endoplasmique souvent disposé en fins saccules aplatis associés à des ribosomes. Les vacuoles lipidiques sont habituellement proches des saccules les plus larges.

Le réticulum endoplasmique est également abondant dans les expansions cytoplasmiques interdigitées entre les cellules germinales en développement, tandis que des amas de ribosomes libres sont nombreux à la base des cellules. Les zones cytoplasmiques proches des spermatides en développement contiennent habituellement des microfibrilles et des microtubules.

Les spermatogonies et les spermatocytes I au stade préleptotène occupent le compartiment basal, tandis que les autres spermatocytes I, les spermatocytes II et les spermatides sont situés dans le compartiment adluminal. Ces compartiments sont d'observation aisée dans certaines espèces animales dont certains primates, mais pas chez l'homme.

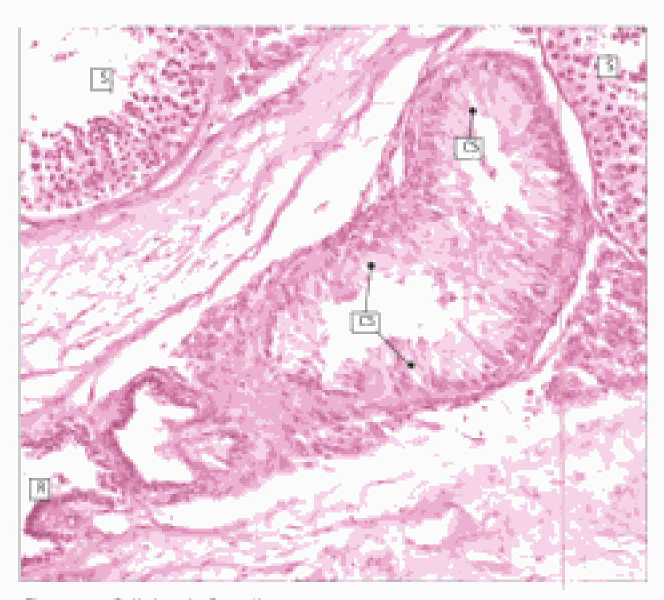


Fig. 16.9 Cellules de Sertoli.
Les cellules de Sertoli (CS), associées aux cellules germinales dans l'épithélium séminal, sont rarement nettement visibles, mais elles bordent seules le petit segment du tube séminifère (S) qui se draine dans le rete testis (R) au niveau du mediastinum testis. Cette coupe est effectuée dans une telle zone.

Les cellules de Sertoli ont des fonctions de soutien, de phagocytose et de sécrétion.

Les cellules de Sertoli ont d'abord été considérées comme des cellules de soutien (cellules sustentaculaires), mais on sait maintenant qu'elles ont également d'autres fonctions.

Les fonctions de soutien comprennent vraisemblablement l'apport de nutriments aux cellules germinales en développement par l'intermédiaire de leurs prolongements cytoplasmiques et le transport des déchets métaboliques vers les sytèmes vasculaires sanguin et lymphatique entourant les tubes séminifères.

On sait depuis longtemps que les cellules de Sertoli phagocytent tout résidu cytoplasmique (corps résiduels) éliminé par les spermatides en maturation au cours de la spermiogenèse. En fait, elles phagocytent également tout matériel cellulaire dérivé des cellules germinales dégénérées n'ayant pas achevé la spermatogenèse.

Les fonctions sécrétoires des cellules de Sertoli varient avec l'âge. Chez l'embryon masculin, vers 8 ou 9 semaines de développement, elles sécrètent une substance inhibitrice müllérienne (MIS, Müllerian Inhibitory Substance) qui bloquerait le développement du système de canaux müllériens. Avant la puberté, elles sécrèteraient une substance prévenant la division méiotique des cellules germinales.

Hidden page

Hidden page

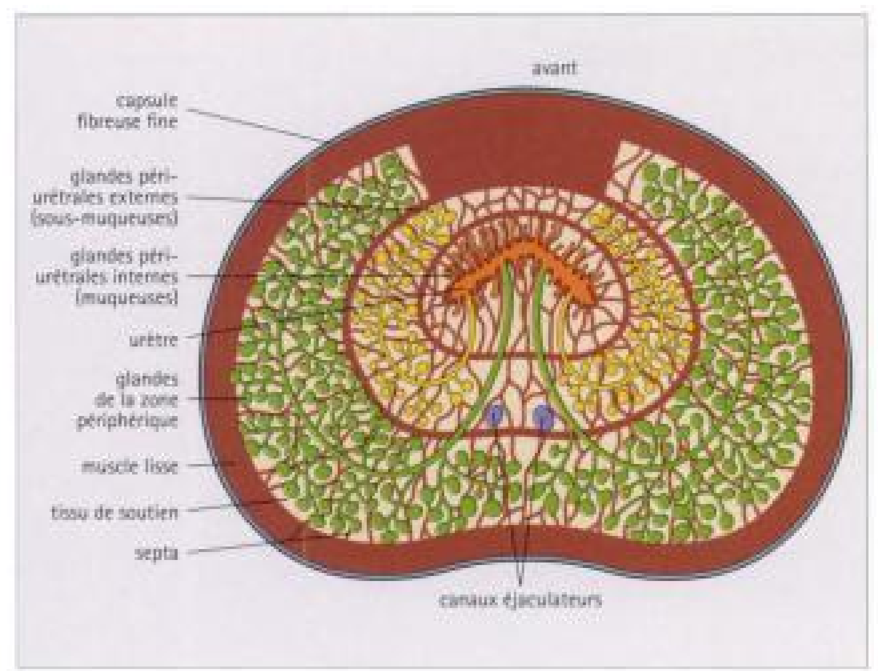


Fig. 16.16 Prostate.
Une capsule fibreuse, comportant une importante couche de muscle lisse, entoure la prostate et donne naissance à des septa (principalement musculaires, avec un fin contingent fibreux) qui pénètrent dans l'organe pour former une charpente intime soutenant et séparant les constituants glandulaires. La division en zones centrale et périphérique est indistincte.

Les petites glandes internes péri-urétrales (muqueuses) débouchent directement dans l'urètre sur l'ensemble de sa surface. Les glandes péri-urétrales externes, plus nombreuses, s'ouvrent dans l'urètre au travers de courts canaux qui pénètrent dans la face postérieure des sinus urétraux postéro-latéraux, situés de chaque côté de la crête urétrale centrale. Ces deux groupes de glandes constituent la zone centrale.

Les glandes de la zone périphérique évacuent leur produit de sécrétion par de longs canaux, le long de la crête urétrale.

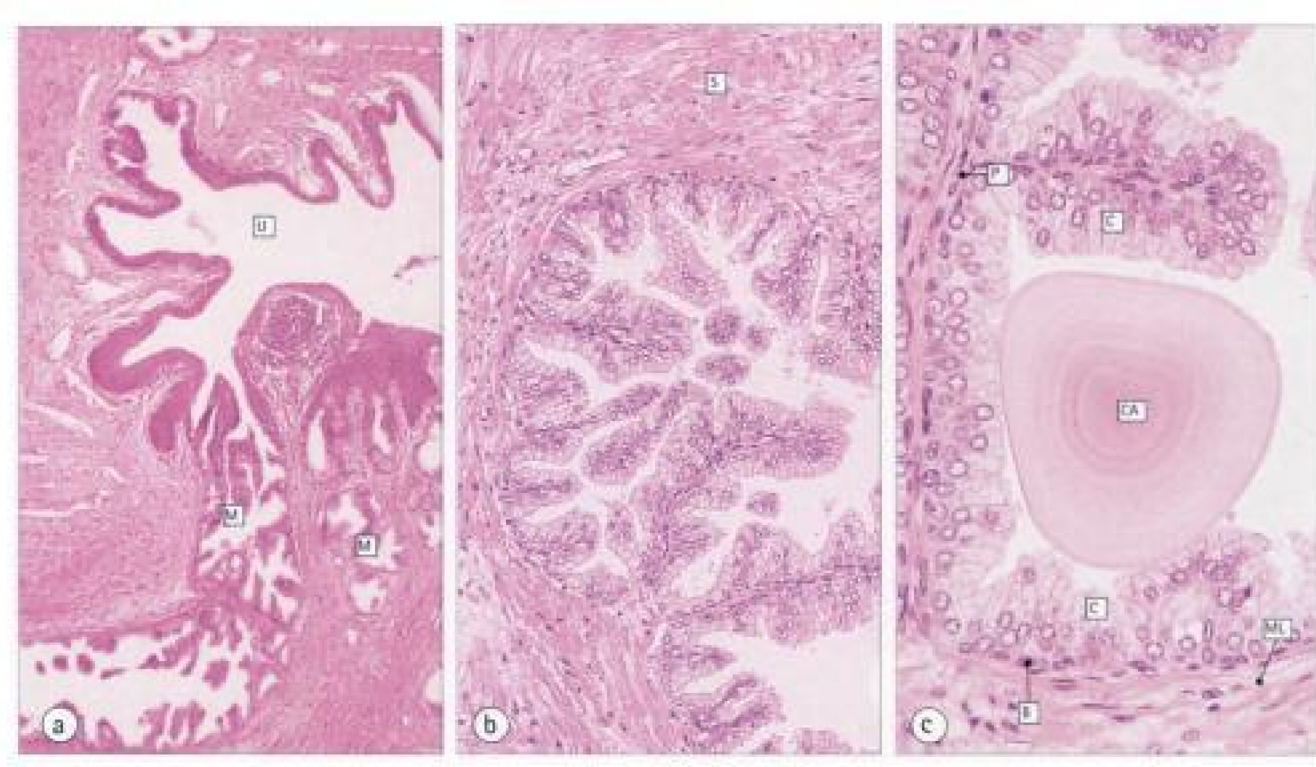


Fig. 16.17 Glandes prostatiques.
ⓐ Glandes prostatiques muqueuses (M) s'abouchant directement dans l'urètre (U).
ⓑ Architecture générale d'une glande prostatique typique, avec son aspect papillaire caractéristique. Notez le tissu de soutien fibro-musculaire (S).
ⓒ Détails cytologiques de l'épithélium bordant une glande prostatique : il est constitué de cellules cylindriques hautes claires (C) avec quelques cellules basales (B) aux noyaux plus sombres.

Notez le fin tissu de soutien des projections papillaires (P) et la fine couche périglandulaire de cellules musculaires lisses (ML).

La lumière contient un corps amylacé (CA) non calcifié, formé de lamelles concentriques.

En microscopie électronique, on peut voir que les cellules cylindriques possèdent un abondant réticulum endoplasmique, un appareil de Golgi situé entre le noyau basal et le pôle apical, de nombreux granules de sécrétion et des lysosomes.

Le produit de sécrétion de ces cellules comporte de la phosphatase acide (produite en grandes quantités dans les lysosomes), de l'acide citrique, de la fibrinolysine, de l'amylase et d'autres protéines. La lumière glandulaire stocke habituellement un peu de cette sécrétion; chez l'homme âgé, elle contient de petits corps amylacés sphériques, qui sont surtout des glycoprotéines condensées et souvent calcifiées (sympexions de Robin).

Un épithélium cylindrique haut borde les canaux prostatiques. En se rapprochant de l'urètre, il devient progressivement cubique ou parfois même de type urothélial comme celui de l'urètre.



La testostérone maintient l'intégrité structurale et fonctionnelle de l'épithélium prostatique.
Toute diminution de son taux se traduit par un amincissement de l'épithélium glandulaire (qui de haut sécrétoire devient cubique) avec réduction ou perte de l'activité sécrétoire. Cette modification est progressive à partir de l'âge moyen de la vie et, dans les cas extrêmes, l'épithélium peut devenir stratifié pavimenteux parfois même kératinisant.



HYPERPLASIE PROSTATIQUE BÉNIGNE

L'affection de la prostate la plus fréquente, l'hyperplasie prostatique bénigne, ou adénome prostatique, survient chez l'homme après 55 ans. Elle se caractérise par une augmentation considérable du nombre et de la taille des unités glandulaires, des canaux et de la plus grande partie du tissu de soutien des groupes muqueux et sous-muqueux des glandes prostatiques. De nombreuses glandes apparaissent distendues par leur produit d'excrétion (Fig. 16.18).

L'hyperplasie du tissu prostatique aboutit à la compression de l'urètre, provoquant des troubles mictionnels incluant la rétention urinaire.

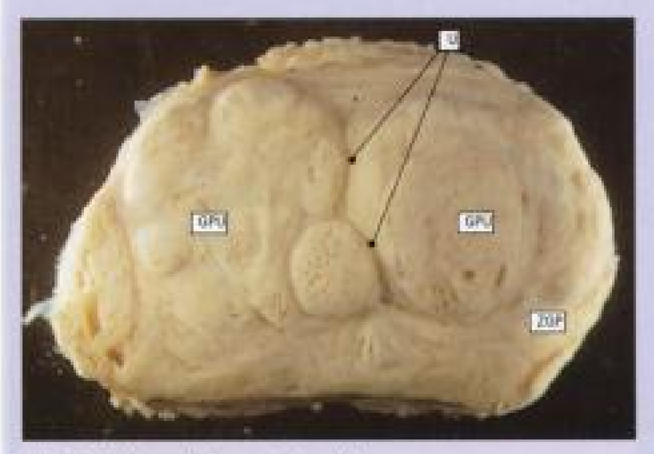


Fig. 16.18 Hyperplasie prostatique bénigne.
Vue macroscopique d'une hyperplasie prostatique bénigne typique. L'hypertrophie nodulaire des glandes péri-urétrales (GPU) est responsable de la compression et de la déformation de l'urètre (U). Notez que la zone des glandes périphériques (ZGP) n'est pas concernée.

CARCINOME DE LA PROSTATE

Le cancer prostatique survient presque toujours dans les glandes principales périphériques et est souvent déjà évolué quand il devient symptomatique en comprimant l'urètre (Fig. 16.19).

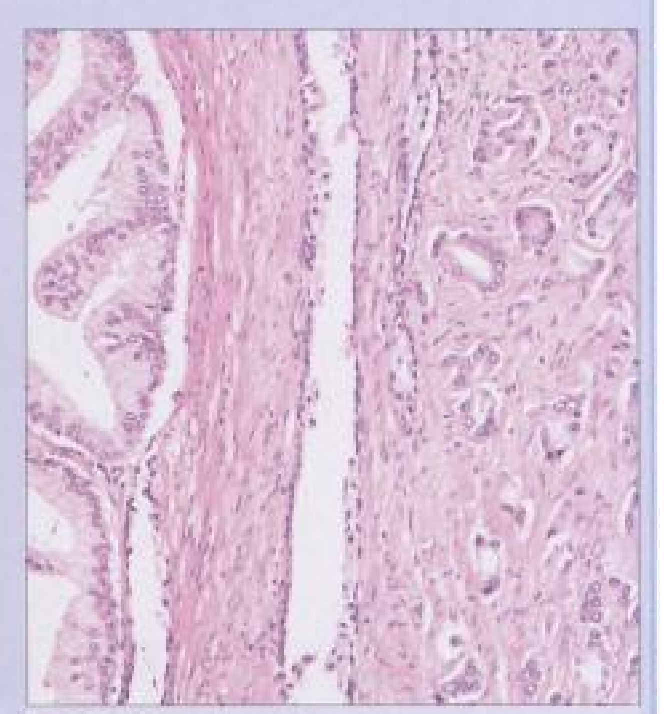


Fig. 16.19 Adénocarcinome de la prostate.
Transformation cancéreuse des glandes prostatiques. A gauche, les glandes se disposent normalement, avec un épithélium cylindrique haut régulier. Sur la droite, les glandes cancéreuses ont perdu leur architecture régulière et l'aspect cylindrique haut de leur épithélium.

GLANDES BULBO-URÉTRALES

Le liquide séminal, provenant des canaux éjaculateurs droit et gauche, traverse l'urètre prostatique où il s'enrichit des sécrétions de la glande, et passe dans le court urètre membraneux, puis dans l'urètre pénien. Il est émis dans le vagin au cours du rapport sexuel. Les petites glandes paires bulbo-urétrales s'ouvrent dans l'urètre membraneux par de longs canaux étroits.

Les glandes bulbo-urétrales sont bordées par un épithélium mucosécrétant haut.

Les glandes bulbo-urétrales mesurent environ 5 mm de diamètre. Leur épithélium élabore un liquide aqueux, légèrement mucoïde, contenant de nombreux sucres (surtout du galactose) et un peu d'acide sialique. Ce liquide précède l'émission du sperme plus épais le long de l'urètre pénien et peut avoir une fonction de lubrification.

PÉNIS

Le pénis est composé principalement de tissu érectile et contient une portion de l'urètre.

Le tissu érectile se répartit en deux cylindres dorsaux (corps caverneux) et un cylindre ventral, plus petit (corps spongieux), hébergeant l'urètre pénien. Une enveloppe fibreuse dense, l'albuginée, entoure chaque cylindre et les rend solidaires (Fig. 16.20).

Les tissus érectiles sont essentiellement des espaces vasculaires interconnectés, vides lorsqu'il n'y a pas d'érection (Fig. 16.21 et 16.22), mais qui se remplissent de sang au cours de l'érection, pour constituer un organe plus volumineux, rigide.

Les artères dorsales et profondes du pénis irriguent ce dernier. Les artères vascularisant l'albuginée et les artères hélicines vascularisant le tissu érectile naissent des artères profondes.

Les artères hélicines sont ainsi nommées car elles sont spi-

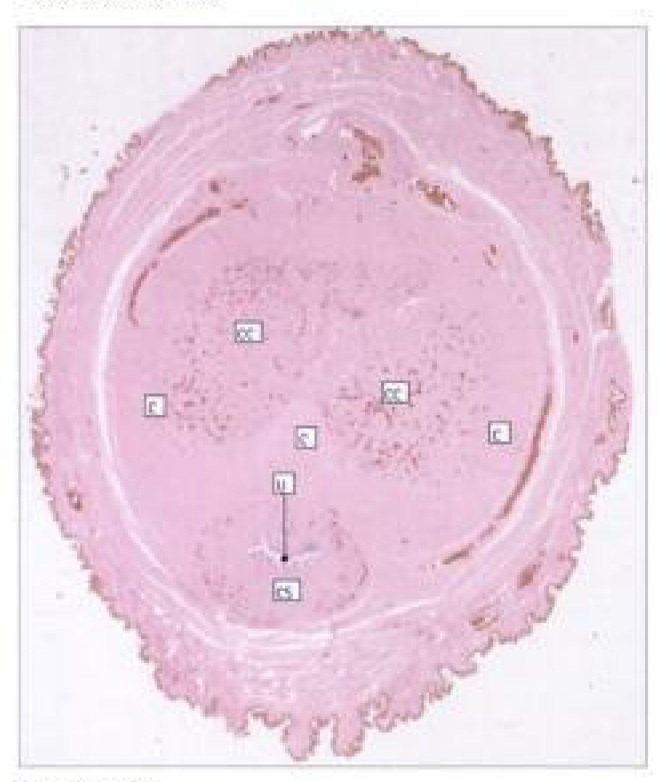


Fig. 16.20 Pénis.
Coupe transversale du pénis. Le tissu vasculaire érectile se dispose en deux corps caverneux dorsaux (CC) et en un unique corps spongieux ventral (CS) au sein duquel chemine l'urètre (U).

De petites glandes muqueuses, situées dans le corps spongieux, se localisent principalement autour de l'urètre pénien, dans lequel elles s'ouvrent.

Une capsule fibreuse épaisse (C) entoure et individualise chaque corps. Une enveloppe cutanée entoure l'ensemble des éléments érectiles et s'y connecte par un tissu sous-cutané très lâche contenant de nombreux vaisseaux sanguins, parmi lesquels les petites artères dorsales paires et les veines dorsales médianes superficielle et profonde.

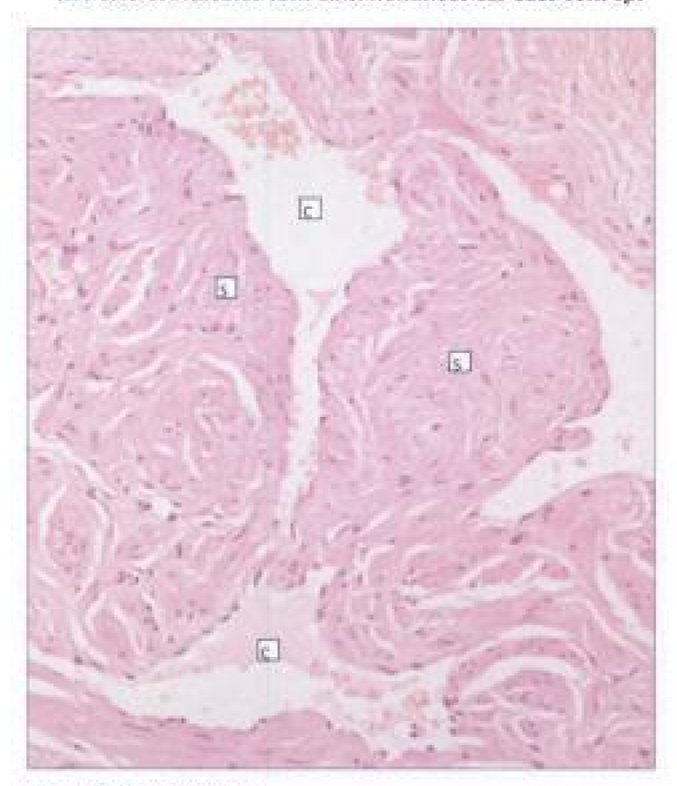


Fig. 16.21 Corps spongieux.
Le corps spongieux est constitué de volumineux canaux sanguins interconnectés (C), bordés par un endothélium aplati et séparés par un tissu de soutien (S) contenant quelques faisceaux musculaires lisses.

Hidden page

Par ailleurs, la testostérone est responsable de la différenciation épithéliale caractéristique des unités glandulaires et des canaux génitaux masculins.

Chez l'homme adulte, la testostérone entretient la production de spermatozoïdes et maintient la structure normale et la fonction des canaux et glandes accessoires de l'appareil génital.

Le déficit de production de testotérone chez le sujet âgé réduit, voire arrête, la spermatogenèse et altère les épithéliums spécialisés des canaux et des glandes accessoires de l'appareil génital, qui deviennent plus simples, cubiques ou pavimenteux, et n'assurent plus leurs fonctions de sécrétion, d'absorption et de motricité.

Ainsi la testostérone est le garant de la structure et de la fonction de l'appareil génital masculin. Sous l'influence de l'hormone lutéotrope (LH) sécrétée par les cellules gonadotropes adéno-hypophysaires (voir page 255), les cellules de Leydig la synthétisent à partir du cholestérol.

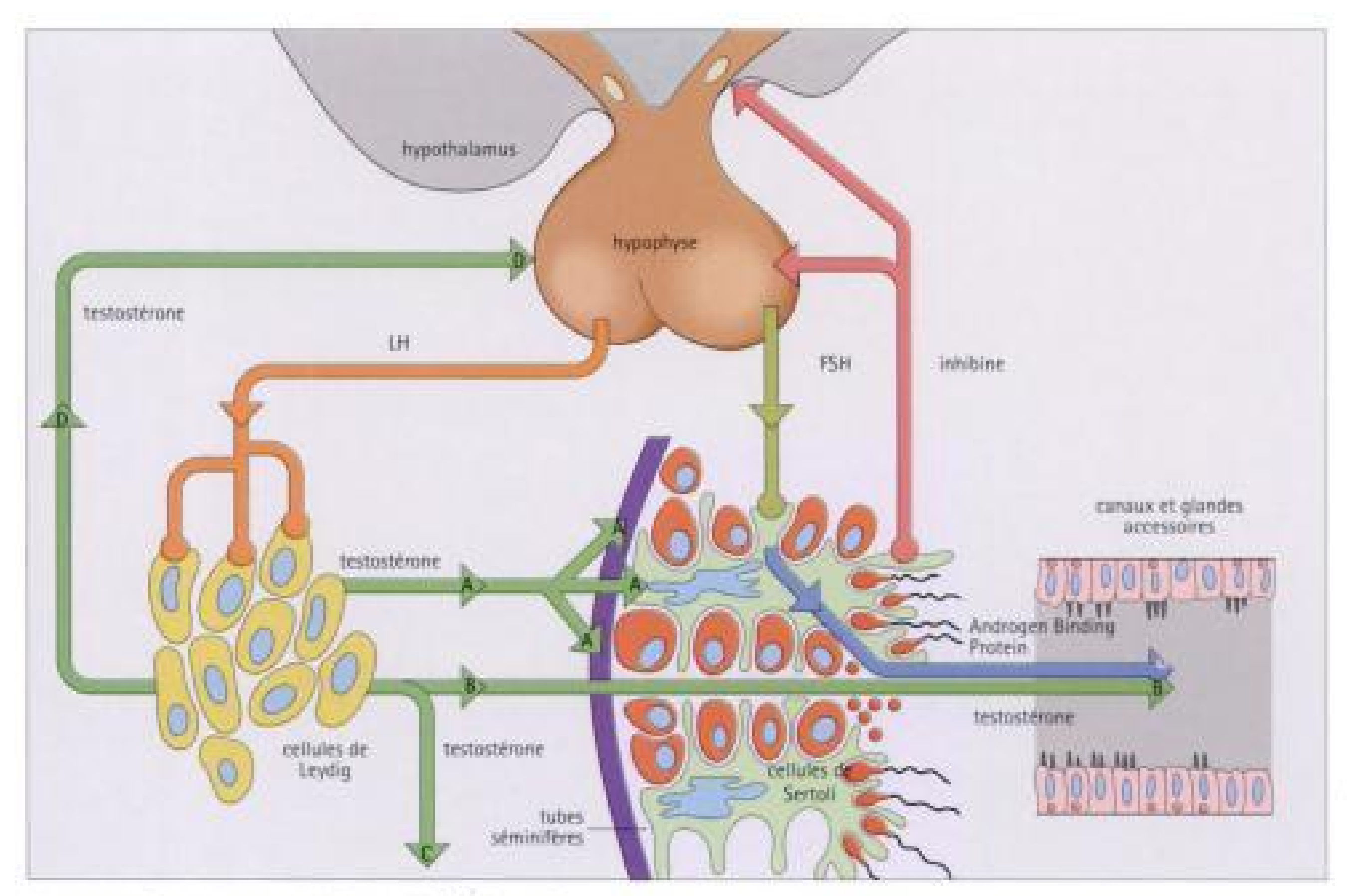


Fig. 16.23 Régulation hormonale de l'appareil génital masculin.
La testostérone stimule la spermatogenèse dans les tubes séminifères (A), maintient la structure et la fonction des canaux et des glandes accessoires (B), stimule et maintient les caractères sexuels (C) et règle par rétrocontrôle (D) la libération hypophysaire d'hormone lutéotrope (LH).
L'élaboration de testostérone par les cellules de Leydig est stimulée par la LH.
Les cellules de Sertoli élaborent l'Androgen Binding Protein (ABP) sous l'influence de l'hormone adéno-hypophysaire folliculotrope (FSH) et produisent également l'inhibine, responsable d'un rétrocontrôle négatif.

17. Appareil génital féminin

INTRODUCTION

L'appareil génital féminin :

- produit les gamètes féminins (ovules) ;
- accueille les gamètes masculins en vue de la fécondation ;
- fournit un environnement favorable à la fécondation de l'ovule par le spermatozoïde ;
- fournit un environnement hormonal et physique propice à l'implantation de l'embryon ;
- héberge et nourrit l'embryon puis le foetus au cours de la grossesse ;
- expulse le foetus à terme à la fin de la grossesse.

Sous contrôle hormonal hypothalamo-hypophysaire et ovarien, l'appareil de reproduction féminin change considérablement d'aspect entre l'enfance, l'âge adulte puis la ménopause.

De plus, ses différents composants subissent des modifications fonctionnelles et structurales au cours des différentes phases du cycle menstruel.

Cet appareil (Fig. 17.1 et 17.2) comporte d'une part les ovaires, les trompes de Fallope, l'utérus et le vagin (**organes génitaux internes**), d'autre part le mont de Vénus, la vulve (grandes et petites lèvres) et le clitoris (**organes génitaux externes**).

À la différence de nombreux autres mammifères, la femme ovule à intervalles réguliers (tous les 28 jours en moyenne), tout au long de l'année.

Puisque les tissus d'autres espèces ne reflètent pas avec exactitude les transformations observées chez l'homme, seuls les tissus humains seront décrits dans ce chapitre.

MONT DE VÉNUS, GRANDES LÈVRES ET PETITES LÈVRES

Le mont de Vénus, les grandes lèvres et les petites lèvres ont pour caractéristique commune de posséder un revêtement cutané particulier (voir Chapitre 18).

Le mont de Vénus présente une peau surélevée par une importante couche de graisse sous-cutanée.

Le mont de Vénus est la région cutanée qui recouvre la symphyse pubienne ; cette zone est caractérisée par l'obliquité inhabituelle de ses follicules pileux qui produit les poils pubiens grossièrement frisés, communs à la plupart des races. Sous la peau se trouve une couche de tissu adipeux.

De chaque côté de l'orifice vaginal, des extensions postéro-latérales du mont de Vénus donnent naissance aux grandes lèvres.

Les grandes lèvres sont également riches en graisse sous-cutanée et en follicules pileux obliques (Fig. 17.1c). Des cellules musculaires lisses sont éparpillées dans le tissu adipeux sous-cutané.

L'accumulation de graisse sous-cutanée, comme le développement des follicules pileux obliques et des poils pubiens, sont hormono-dépendants et commencent au début de la puberté, normalement entre 10 et 13 ans.

Des glandes sudoripares apocrines et de volumineuses glandes sébacées sont également nombreuses dans cette région ; elles se différencient et entrent en activité au début de la puberté, alors que les glandes sudoripares exocrines, présentes depuis la naissance, ne montrent aucune modification à cette période.

Les petites lèvres sont des replis cutanés dépourvus de tissu adipeux mais riches en vaisseaux sanguins et en fibres élastiques.

Elles ne portent pas de follicules pileux mais comportent de nombreuses glandes sébacées qui s'ouvrent directement à la surface de l'épiderme (Fig. 17.1d).

La pigmentation mélanique des grandes et des petites lèvres débute de façon caractéristique avec la puberté.

La face latérale externe de la petite lèvre est habituellement plus pigmentée que la face interne, et son réseau de crêtes épidermiques est bien développé.

Sur la face interne, la pigmentation mélanique diminue progressivement à l'approche de l'orifice vaginal et l'épithélium pavimenteux stratifié kératinisant s'amincit, ses crêtes s'aplatissent et sa couche de kératine diminue.

Cet épithélium kératinisé s'étend dans le vestibule vaginal jusqu'à l'hymen qui est une fine membrane fibreuse rarement intacte, apparaissant d'ordinaire sous l'aspect de " lambeaux " irréguliers qui bordent la partie inférieure du vagin, le tégument hyménéal. Sur sa face externe (vulvaire), l'hymen est revêtu d'un épithélium malpighien (pavimenteux) stratifié kératinisant, tandis que sa face interne (vaginale) est tapissée d'un épithélium malpighien (pavimenteux) stratifié non kératinisant, riche en glycogène, identique à celui tapissant la cavité.

On peut considérer que l'hymen marque la limite entre organes génitaux externes et internes.

CLITORIS

Le clitoris est situé au-dessous du mont de Vénus, et représente l'équivalent féminin du pénis.

Il est composé de deux corps caverneux érectiles disposés côte à côte, formés de tissu vasculaire et entourés par une gaine riche en fibres de collagène ; une cloison centrale incomplète sépare les deux corps (voir Fig. 17.1b).

Le clitoris est revêtu d'un épiderme fin, dépourvu de follicules pileux, de glandes sébacées et de glandes sudoripares eccrines et aprocines, mais riche en différents récepteurs et nerfs sensitifs.

Sur la face supérieure du clitoris, la peau forme un capuchon incomplet (le prépuce clitoridien) et sur sa face inférieure, un mince frein médian. A la base du clitoris, les corps caverneux divergent vers le périnée où ils entrent en contact avec les fibres des muscles ischio-caverneux.

La croissance clitoridienne est davantage liée à la croissance qu'aux modifications hormonales de la puberté. Lors de l'excitation sexuelle, il devient congestif de la même façon que le pénis.

Le méat urétral s'ouvre sous le clitoris, sur la ligne médiane.

Les glandes para-urétrales (de Skène) débouchent de chaque côté du méat. Ces glandes, localisées dans la région péri-urétrale postérieure et latérale, sont revêtues d'un épithélium cylindrique pseudo-stratifié.

VAGIN

Le vagin est un conduit fibro-musculaire qui s'étend du vestibule à l'utérus.

Chez la femme adulte, le vagin mesure 7 à 9 cm de long, mais il peut à la fois se distendre en largeur et s'allonger (voir Fig. 17.1). Il forme un angle de plus de 90 % avec l'utérus normalement antéversé (voir Fig. 17.2).

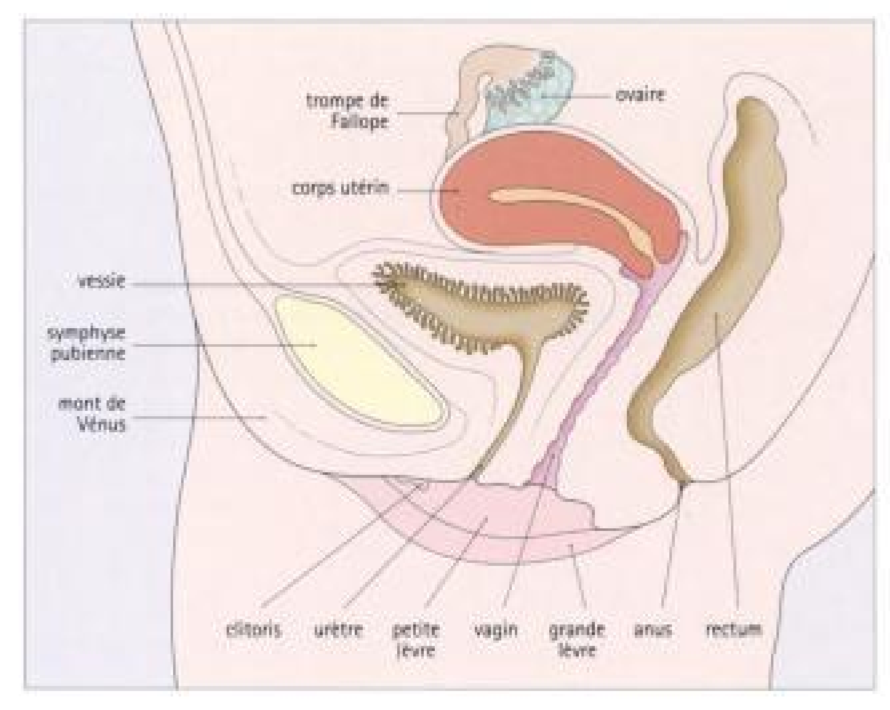


Fig. 17.2 Vue latérale des organes génitaux féminins.
Notez l'angle réalisé par les directions utérine et vaginale.

À son extrémité interne, le vagin forme un dôme autour du col de l'utérus saillant. Ce dôme est divisé en culs-de-sac antérieur, postérieur et latéraux appelés fornix.

La paroi vaginale possède quatre couches (Fig. 17.3) :

- un épithélium malpighien ;
- un chorion (région sous-épithéliale) riche en fibres élastiques et en vaisseaux sanguins à paroi fine, essentiellement veinules et veines ;
- une couche fibro-musculaire qui comporte des faisceaux mal définis de muscle lisse à disposition circulaire interne et une couche externe, plus importante, de muscle lisse à disposition longitudinale. À son extrémité inférieure, cette couche contient également un peu de tissu musculaire strié, localisé principalement autour de l'orifice vaginal, dans la région hyménéale.
- une adventice, tissu fibrocollagène contenant de nombreuses fibres élastiques épaisses, de gros vaisseaux sanguins, des nerfs et des groupes de cellules ganglionnaires.

Le riche réseau élastique de la paroi du vagin est responsable de son élasticité et permet une importante distension lors de l'accouchement. Le plexus vasculaire sous-épithélial a pour fonction l'exsudation d'un fluide aqueux à travers l'épithélium de revêtement, qui vient enrichir le fluide vaginal responsable de la lubrification au cours des rapports sexuels.

Malgré sa structure tubulaire, le vagin au repos est collabé et ses parois antérieure et postérieure, qui présentent chacune un sillon longitudinal superficiel médian, sont en contact. La surface vaginale est de plus ridée par une série d'arêtes ou de plis transversaux très serrés.

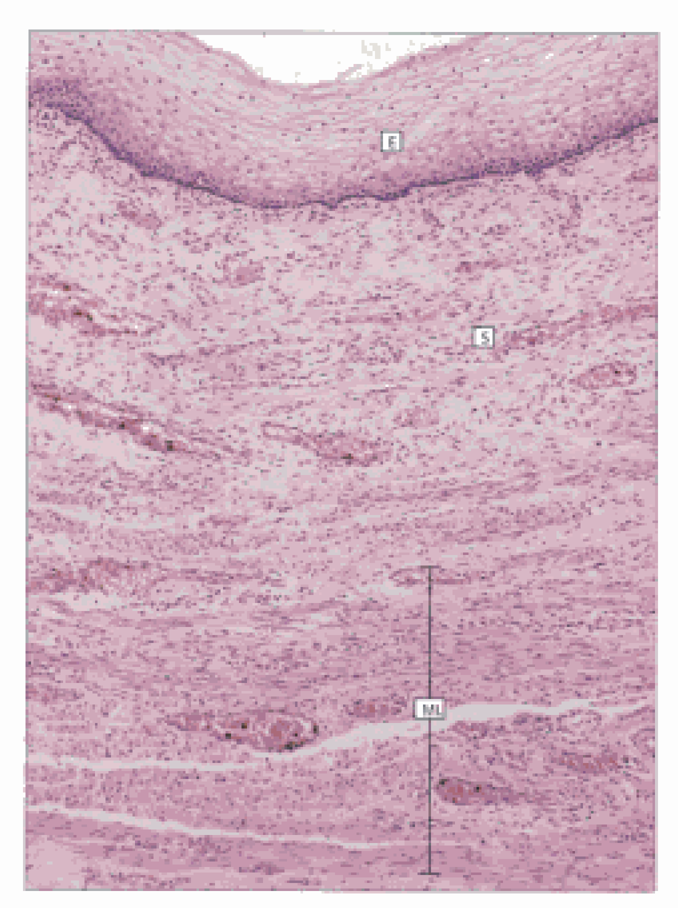


Fig. 17.3 Vagin.
Paroi vaginale. Notez l'épithélium pavimenteux stratifié (malpighien) non kératinisant (E), riche en glycogène, la sous-muqueuse très vascularisée (S) et la couche irrégulière de muscle lisse (ML).

La structure du vagin varie avec l'âge et l'activité hormonale.

Les modifications surviennent au niveau de l'épithélium pavimenteux stratifié (malpighien) non kératinisant qui tapisse le vagin.

Avant la puberté comme après la ménopause, l'épithélium est mince. Pendant la période d'activité génitale, il s'épaissit en réponse à la stimulation oestrogénique. Ses cellules basales et parabasales présentent une augmentation de leur index mitotique. Ses cellules les plus superficielles augmentent en nombre et en taille, du fait de l'accumulation de glycogène et de lipides cytoplasmiques.

Cette quantité de glycogène est maximale au moment de l'ovulation; après celle-ci, en phase sécrétoire du cycle menstruel, des cellules riches en glycogène sont libérées dans la cavité vaginale.

La glycogénolyse anaérobie liée au lactobacille (bacille de Döderlein), germe commensal de la cavité vaginale, produit de l'acide lactique, responsable d'un pH acide qui limite le développement de la flore vaginale et s'oppose à l'invasion par des bactéries pathogènes et des levures telles que Candida albicans, qui sont à l'origine de vulvo-vaginites mycosiques.

Les glandes de Bartholin (ou vulvo-vaginales) siègent autour de la partie inférieure du vagin.

Elles sont composées d'acini constitués de hautes cellules cylindriques muco-sécrétantes, à cytoplasme pâle et à petit noyau basal.

Ces glandes s'ouvrent dans la région postéro-latérale du vagin, au niveau des vestiges hyménéaux, par l'intermédiaire d'un canal bordé d'un épithélium de transition muco-sécrétant.

UTÉRUS

L'utérus est un organe musculaire creux qui reçoit les trompes de Fallope droite et gauche. Il est revêtu d'un épithélium cylindrique et son extrémité inférieure s'ouvre dans le vagin.

L'utérus peut être divisé en trois parties : le fond, le corps et le col (Fig. 17.4). Le fond et le corps ont une structure histologique identique (voir page 335), différente de celle du col.

COL UTÉRIN

Le col utérin est la partie inférieure de l'utérus faisant saillie dans le vagin.

La jonction entre le col et le corps de l'utérus correspond à son orifice interne, qui marque la limite entre les deux types de structure histologique (Fig. 17.5).

La lumière cervicale s'ouvre dans la cavité vaginale par l'orifice externe du col, qui marque une autre limite importante entre les épithéliums de revêtement. Cette zone est le site de nombreuses altérations pathologiques (voir Fig. 17.9).

Le col, symétrique et cylindrique, mesure environ 3 cm de long sur 2 à 2,5 cm de diamètre. Après un accouchement, il prend une forme en tonneau. L'accouchement déchire transversalement l'orifice externe du col qui perd son aspect circulaire caractéristique de la nullipare. Son extrémité distale apparaît alors divisé en lèvres antérieure et postérieure. Le chorion cervical est composé principalement de tissu fibreux et d'un peu de muscle lisse ; les vaisseaux sanguins sont nombreux (Fig. 17.5).

Le chorion cervical est important au cours de l'accouchement.

Le chorion cervical est constitué de fibres de muscle lisse entourées de collagène, les proportions de ces deux composants variant avec l'âge et le nombre de grossesses. Normalement, le col est ferme et caoutchouteux, et la lumière cervicale est un étroit canal, mais il peut se dilater dans certaines circonstances et cette propriété est utilisée en pratique gynécologique investigative pour obtenir des fragments de muqueuse utérine. On mesure les capacités d'amplitude de dilatation du col utérin quand on sait qu'une lumière cervicale, qui ne peut normalement pas laisser passer un crayon est capable, lors de l'accouchement, de livrer passage à un bébé. De plus, après la délivrance, le col retrouve rapidement son état normal.

Cette capacité dépend de modifications radicales de la nature du chorion cervical, qui se traduisent par des changements de texture (" ramollissement cervical ").

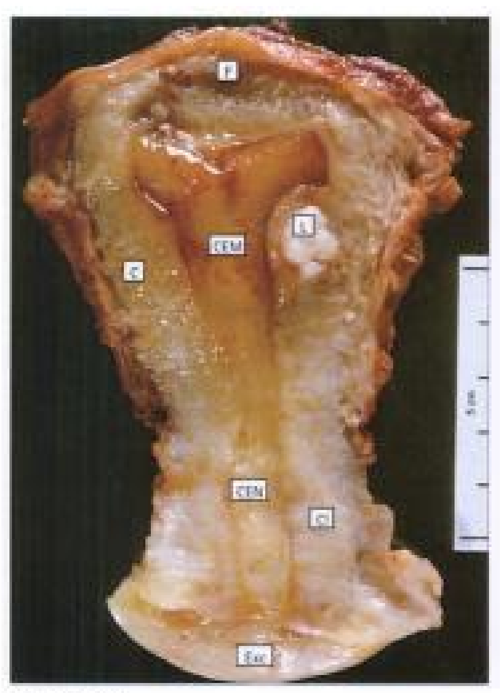


Fig. 17.4 Utérus.
Coupe frontale de l'utérus d'une femme de 35 ans, montrant le fond (F), le corps (C), le col (Cl). Notez la cavité endométriale (CEM), le canal endocervical (CEN) et l'exocol (Exc). Le muscle lisse du corps utérin comporte une petite tumeur, un léiomyome (L) (voir Fig. 17.11).

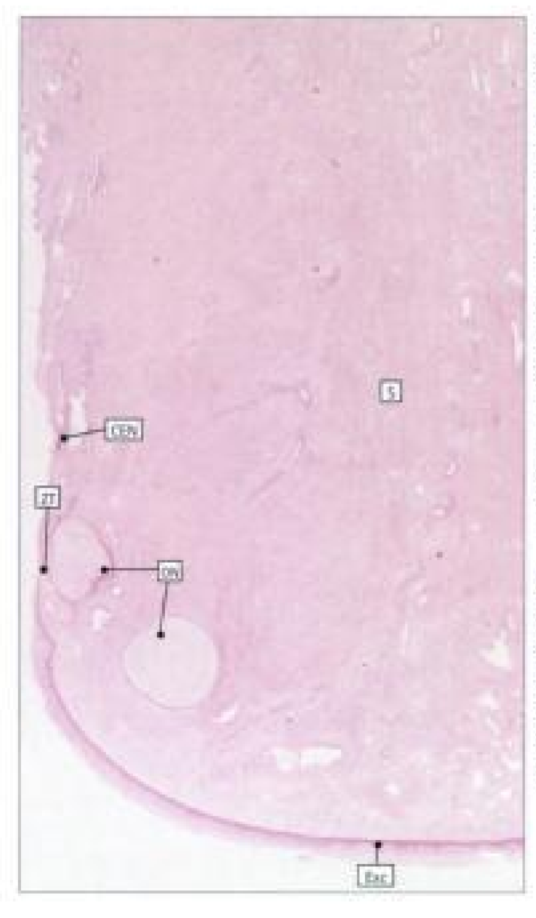


Fig. 17.5 Col utérin.
Col utérin en microscopie optique, à faible grossissement. Le tissu de soutien (S) comporte du muscle lisse entouré de fibres de collagène, la proportion de muscle et de tissu fibreux variant selon l'âge et la parité ; les vaisseaux sanguins et lymphatiques sont volumineux et nombreux. L'exocol (Exc) est tapissé d'un épithélium malpighien non kératinisant, tandis que le canal endocervical (CEN) est bordé par un épithélium cylindrique haut.

La jonction des épithéliums malpighien et cylindrique est localisée dans la région de l'orifice externe. Dans cet exemple, on note une zone de transition (ZT) (voir page 333) remontant dans le canal endocervical ; notez les oeufs de Naboth (ON).



Le col utérin pendant l'accouchement

Le col utérin, de consistance normalement ferme et caoutchouteuse, dont la lumière mesure moins d'un centimètre, se dilate jusqu'à atteindre un diamètre d'environ 10 cm pendant le travail, ceci grâce au ramollissement et à l'augmentation de l'élasticité du chorion cervical. Les modifications du col à la fin de la grossesse sont complexes.

Dans la matrice de glycosaminoglycanes, la concentration d'acide hyaluronique entre les fibres de collagène augmente, provoquant l'aspiration de molécules d'eau qui augmentent la masse et la mollesse de la matrice et séparent les fibres de collagène du chorion cervical. La concentration en dermatane-sulfate diminue, ce qui fragilise les ponts dermatane-sulfate qui unissent les fibres de collagène adjacentes et les fibres d'élastine. Ceci contribue à la séparation des fibres de collagène.

Il se produit également des modifications des fibres de collagène et d'élastine. Les fibres de collagène de type I et II se séparent les unes des autres, perdent leur disposition parallèle serrée et se raccourcissent. La séparation des fibres, leur réarrangement à partir d'un système parallèle compact en un réseau moins ordonné et le raccourcissement des fibres individuelles provoquent la réduction des forces de tension et la diminution de la résistance à la pression exercée par le fœtus pour être expulsé de la cavité utérine. Il se produit vraisemblablement des modifications similaires au niveau des fibres élastiques.

COMPOSANT ÉPITHÉLIAL DU COL

La surface externe de la partie du col qui fait saillie dans le vagin est appelée exocol, et le revêtement de la lumière est appelé endocol.

L'exocol est recouvert par un épithélium en continuité avec celui du vagin, au niveau des culs-de sacs.

Comme l'épithélium pavimenteux du vagin, l'épithélium de l'exocol est un épithélium pavimenteux stratifié (malpighien) non kératinisant, riche en glycogène durant la période de maturité sexuelle (Fig. 17.6).

Il subit les mêmes modifications cycliques sous l'influence des oestrogènes et de la progestérone.

Avant les premières règles et après la ménopause, l'épithélium est plus mince, comportant moins d'assises de cellules qui sont plus petites et contiennent moins de glycogène.

Le canal endocervical s'étend entre les cavités utérine et vaginale.

Il est revêtu par un épithélium simple, cylindrique haut, muco-sécrétant (Fig. 17.7a)

L'observation des coupes histologiques transversales et longitudinales du col mettent en évidence des structures d'aspect glandulaire (glandes muqueuses endocervicales) qui s'étendent dans le chorion. Certaines études tridimensionnelles indiquent qu'il s'agit plutôt de profondes invaginations de l'épithélium de revêtement dont l'extrémité est borgne, réalisant des " cryptes " (Fig. 17.7b). Quoiqu'il en soit, cette disposition a pour effet d'accroître la surface de production de mucus qui remplit le canal endocervical. Avant la puberté et après la ménopause, la quantité de mucus cervical produite est très faible.



Fig. 17.6 Exocol.
Un épithélium malpighien (pavimenteux stratifié) non kératinisant (E) tapisse l'exocol. Comme pour celui du vagin, les cellules sont riches en glycogène pendant la période de reproduction.





Fig. 17.7 Endocol.
ⓐ Le canal endocervical est bordé d'un épithélium simple cylindrique haut muco-sécrétant (E).
ⓑ De nombreuses invaginations profondes (I) d'épithélium muco-sécrétant pénètrent dans le chorion cervical et augmentent fortement la surface de production du mucus.

Le mucus endocervical agit comme une barrière de protection prévenant l'ascension bactérienne dans la cavité endométriale ; il contribue également à la lubrification vaginale pendant l'acte sexuel.

Le mucus est mobilisé dans le canal endocervical grâce à quelques cellules épithéliales cylindriques ciliées, dispersées entre les cellules muco-sécrétantes, particulièrement dans la partie haute du canal, près de la jonction avec la cavité endométriale.

Les membranes plasmiques des cellules ciliées et des cellules muco-sécrétantes dessinent en surface de fines microvillosités, visibles uniquement en microscopie électronique.

L'épithélium cylindrique du canal endocervical et l'épithélium pavimenteux de l'exocol se rejoignent au niveau de la jonction exo-endocervicale.

La jonction exo-endocervicale est la ligne, importante en pathologie, où l'épithélium du canal endocervical rencontre l'épithélium pavimenteux de l'exocol.

Cette jonction pavimento-cylindrique est normalement localisée à l'origine dans la région de l'orifice externe, mais sa localisation précise à la naissance est influencée par l'exposition in utero aux hormones maternelles.

Aux environs de la puberté, les influences hormonales entraînent l'extension de l'épithélium cylindrique à l'exocol, réalisant un ectropion ou une érosion cervicale (Fig. 17.8), qui sera majorée lors de la première grossesse, surtout si celle-ci est précoce.

Avant la puberté, le pH vaginal et exocervical est alcalin. Ensuite, il devient acide (aux alentours de 3) du fait du catabolisme du glycogène de l'épithélium pavimenteux par les lactobacilles.

Après la puberté, l'exposition de l'épithélium cylindrique, correspondant à l'ectropion, sensible à l'environnement acide, induit sa métaplasie malpighienne, c'est-à-dire sa transformation en un épithélium malpighien (pavimenteux stratifié).



Mucus cervical

Au cours du cycle menstruel, les propriétés physico-chimiques du mucus cervical (ou glaire cervicale) sont très variables, alors que l'épithélium endocervical qui l'élabore garde un aspect assez stable, les modifications portant essentiellement sur les organites intracytoplasmiques.

Pendant la phase proliférative (folliculinique ou oestrogénique), le mucus est abondant, clair, avec un degré d'hydratation qui augmente pour atteindre son maximum en période ovulatoire ; son pH est alors alcalin (ces caractéristiques facilitent la pénétration et les mouvements des spermatozoïdes dans le mucus). Il est composé d'une phase solide de micelles de glycoprotéines, se disposant en réseau, et d'une phase liquide riche en Na+, K+, Cl-, occupant les mailles de ce réseau. La forte concentration ionique, en période ovulatoire, explique l'aspect particulier de la cristallisation alors observée (cristallisation en feuilles de fougère).

Après l'ovulation, le mucus devient visqueux et peu abondant, et son pH diminue. Il est imperméable aux spermatozoïdes et ferme la cavité utérine dont l'endomètre s'est préparé à une éventuelle nidation embryonnaire.

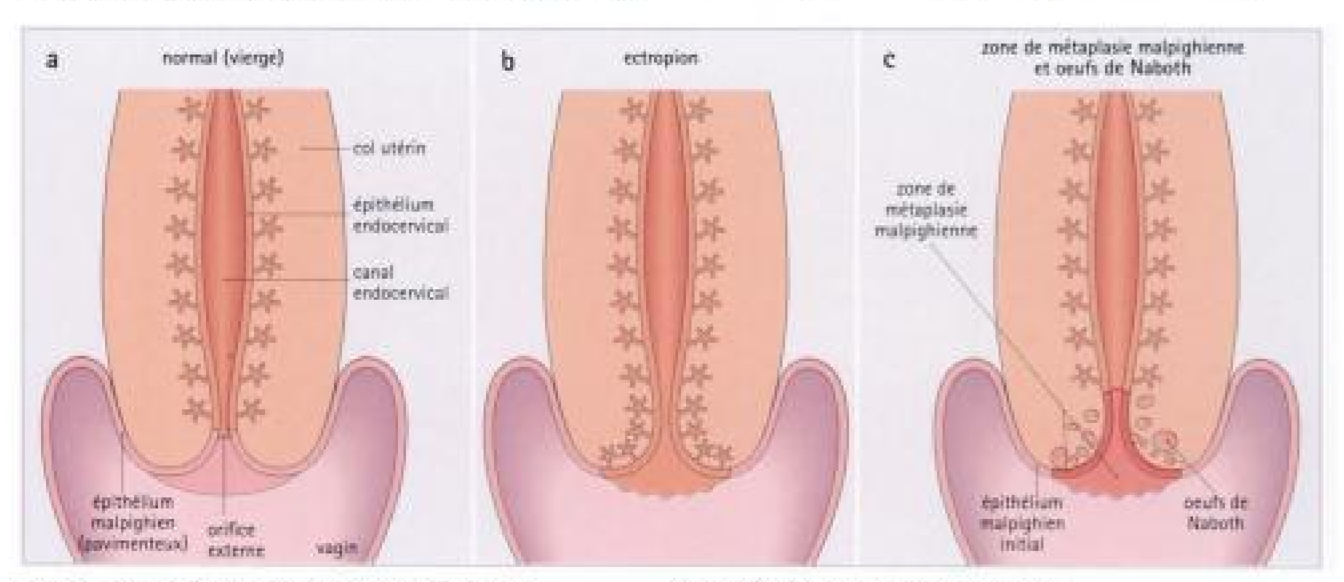


Fig. 17.8 Jonction pavimento-cylindrique cervicale utérine.
Schéma illustrant la mobilité de la jonction pavimento-cylindrique, le développement d'un ectropion et la formation d'une zone de métaplasie malpighienne de transition.
ⓐ À l'origine, la jonction pavimento-cylindrique est située au niveau de l'orifice externe.
ⓑ À la puberté, l'épithélium endocervical s'étend dans l'environnement acide de la cavité vaginale, et constitue un ectropion.
ⓒ La métaplasie de l'ectropion permet sa disparition par la reconstitution d'un épithélium malpighien de transition. Les orifices des cryptes glandulaires de cette zone peuvent être oblitérés par le processus, ce qui entraîne la formation d'oeufs de Naboth remplis de mucus (voir Fig. 17.5).

CORPS DE L'UTÉRUS

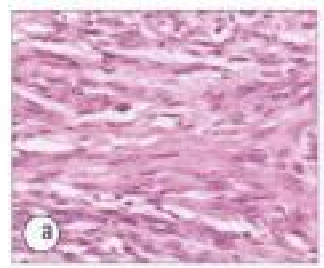
Le fond et le corps de l'utérus ont une épaisse paroi constituée de muscle lisse (myomètre).

Le myomètre est organisé en trois couches mal définies.

Il est hormono-sensible et subit, lors de la grossesse, à la fois une hypertrophie (augmentation de la taille cellulaire) et une hyperplasie (augmentation du nombre de cellules) (Fig 17.10). La normalisation de sa taille (involution de la taille et du nombre cellulaires) se fait progressivement, dans les semaines qui suivent la délivrance.

Des vaisseaux sanguins artériels et veineux proéminents siègent dans le myomètre et subissent une dilatation marquée et une épaississement de leur paroi durant la grossesse.

Après la ménopause, avec l'arrêt de la stimulation hormonale, les cellules du myomètre s'atrophient et l'utérus rétrécit. Le tissu fibreux siégeant entre les faisceaux musculaires, peu abondant par rapport à l'importance du muscle lisse en période de maturité sexuelle, devient alors prédominant.



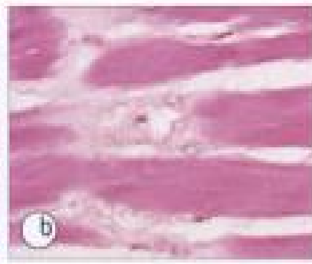
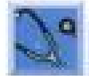


Fig. 17.10 Myomètre.
(a) Myomètre normal d'une femme non gestante de 35 ans. Les cellules musculaires sont petites et réparties en faisceaux serrés.
(b) Myomètre d'une femme de 28 ans à son 8ème mois de grossesse, au même grossissement qu'en (a). Notez l'énorme augmentation de taille de chaque cellule musculaire presqu'entièrement liée à la croissance cytoplasmique. Il s'agit d'un exemple d'hypertrophie physiologique, réponse commune des cellules musculaires à une augmentation du travail demandé, ici le besoin d'accroître la force de l'utérus pour l'expulsion foetale lors de l'accouchement.



LÉIOMYOME

Le myomètre est le siège d'une des plus fréquentes tumeurs bénignes, le léiomyome ou fibrome (Fig. 17.11, voir aussi Fig. 17.4), qui naît du muscle lisse de la paroi utérine.

Comme le muscle lisse utérin normal, les léiomyomes sont hormono-dépendants et croissent progressivement jusqu'à la ménopause pour régresser ensuite.



Fig. 17.11 Léiomyome.
Petit léiomyome typique.

Le corps de l'utérus est tapissé par une muqueuse hautement spécialisée, l'endomètre, composée d'un chorion soutenant des glandes.

Avant la puberté, l'endomètre est simple, composé d'un épithélium cubique bas, reposant sur un chorion cellulaire peu abondant.

L'épithélium donne naissance en profondeur à un petit nombre de glandes tubulaires rudimentaires.

Entre les premières règles et la ménopause, l'endomètre peut être divisé en deux couches : une couche basale profonde, en contact avec le myomètre, et une couche fonctionnelle superficielle bordant la lumière. C'est la couche fonctionnnelle qui est hormono-dépendante et qui subit le cycle de prolifération, sécrétion, nécrose et élimination. L'endomètre est sensible aux variations de concentration d'oestrogènes et de progestérone sécrétés par les ovaires, et ses modifications constituent le **cycle menstruel**. Les relations entre les modifications histologiques de l'endomètre et les sécrétions hormonales ovariennes et hypophysaires sont détaillées et illustrées dans la figure 17.24, à la page 346.

Si une fécondation, une implantation et une nidation surviennent, l'endomètre reste en place et forme la caduque (voir page 352).

La couche basale, qui n'est pas éliminée lors des menstruations (règles), fournit une réserve cellulaire à partir de laquelle une nouvelle couche fonctionnelle se développe après l'élimination menstruelle. L'endomètre ne répond pas de façon uniforme à la stimulation hormonale ovarienne ; l'endomètre fonctionnel du bas utérus, près de la jonction avec l'endocol, et de la zone autour de l'entrée des trompes de Fallope, présente une faible activité proliférative et sécrétoire, et ressemble souvent à la couche basale. Enfin, à l'approche de la ménopause, des zones de plus en plus étendues de l'endomètre ne répondraient pas pleinement à la stimulation hormonale.

À la ménopause, quand la stimulation hormonale cesse, l'endomètre reprend l'aspect simple pré-pubertaire, bien que les glandes puissent subir une distension kystique et le chorion devenir fibreux (atrophie kystique de l'endomètre).

TROMPES DE FALLOPE

Les trompes de Fallope (ou oviductes ou trompes utérines) transportent l'ovule depuis l'ovaire jusqu'au corps de l'utérus (cavité endométriale).

Elles sont également le site de la fécondation de l'ovule par le spermatozoïde. Après celle-ci, la trompe transmet l'ovule fertilisé (oeuf) à la cavité endométriale pour implantation et nidation.

Chaque trompe de Fallope mesure 10 à 12 cm de long et s'étend de son extrémité ouverte et dilatée, près de l'ovaire, à une portion rétrécie qui traverse la paroi myométriale de l'utérus avant de s'ouvrir dans la cavité utérine. On lui reconnaît quatre segments (Fig. 17.12) histologiquement différents, en particulier dans leur richesse respective en muscle et en épithélium et le degré de replis, de ramification et d'enroulement de leur muqueuse.

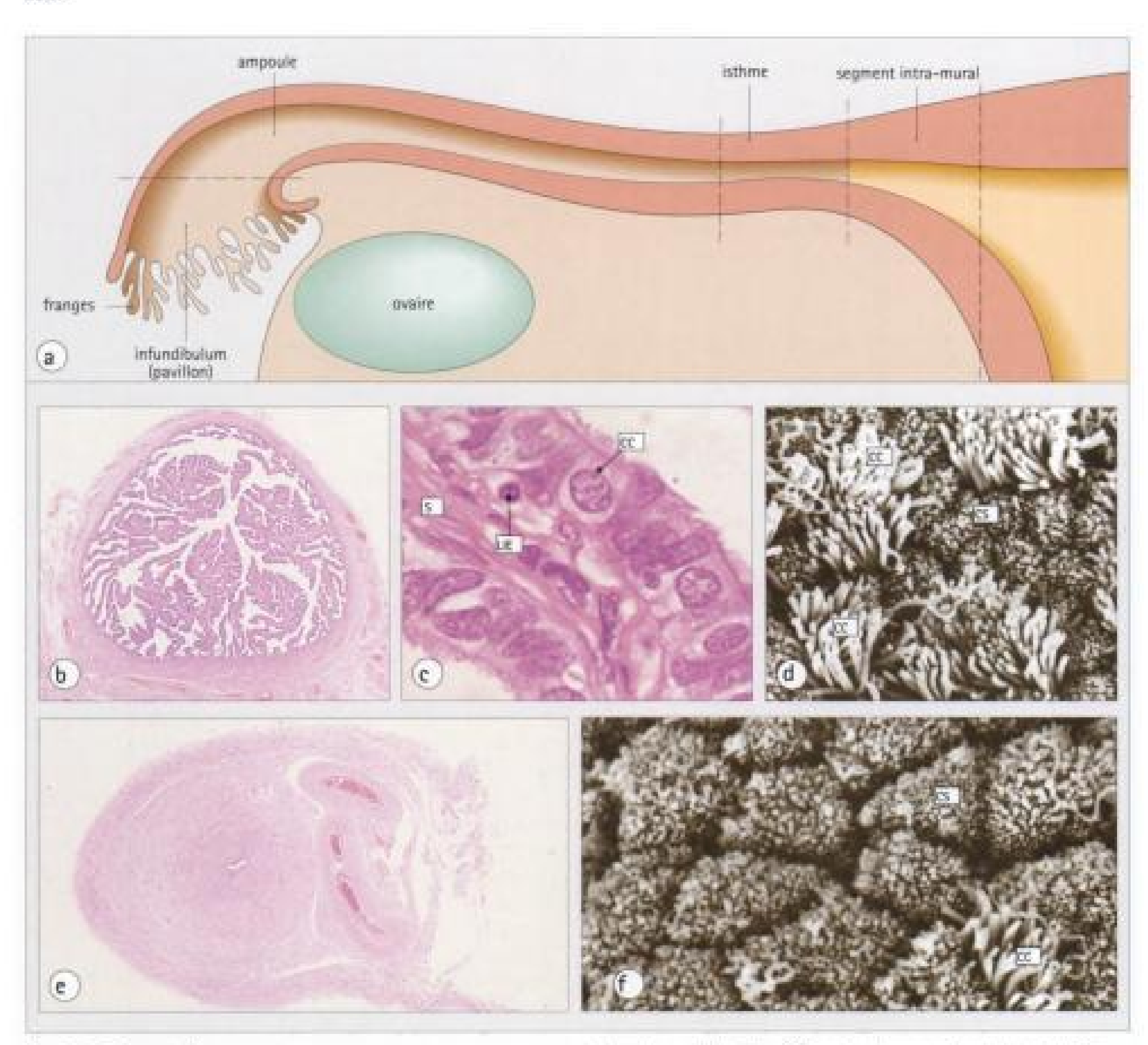


Fig. 17.12 Trompe utérine.
ⓐ Trompe utérine, ovaire et utérus.
ⓑ Ampoule tubaire à faible grossissement : la paroi musculaire est fine et la lumière, contenant des replis de la muqueuse, est dilatée.
ⓒ Épithélium tubaire de l'ampoule à fort grossissement : les cellules ciliées (CC) sont nombreuses, le tissu de soutien fin et délicat (S) et on observe quelques lymphocytes intra-épithéliaux (LIE).
ⓓ Surface de l'épithélium de l'ampoule, en microscopie électronique à balayage. Les cellules ciliées (CC) sont nombreuses et les cellules sécrétoires (CS) relativement dispersées.
ⓔ Isthme tubaire à faible grossissement : la paroi musculaire est épaisse et la lumière étroite, ne contenant pas de replis de la muqueuse.
ⓕ Surface de l'épithélium de l'isthme, en microscopie électronique à balayage, présentant quelque cellules ciliées (CC) et de nombreuses cellules sécrétoires (CS) avec d'abondantes microvillosités.

Le pavillon (infundibulum) est constitué d'une bordure de **franges (fimbriae)** tapissées d'épithélium; quelques-unes peuvent adhérer à proximité de l'ovaire. A côté du pavillon, on trouve un segment à fine paroi, l'ampoule, lieu habituel de la fécondation.

En dedans, un segment rétréci à paroi épaisse, l'isthme, succède à l'ampoule.

À son tour, l'isthme se prolonge par un court segment intramural qui s'ouvre dans l'utérus.

La trompe de Fallope est essentiellement un tube musculaire bordé par une muqueuse spécialisée, repliée et ramifiée de façon variable; son aspect change selon les localisations.

La paroi musculaire lisse de la trompe utérine est constituée de deux couches.

Sur les coupes histologiques, la couche interne apparaît circulaire et la couche externe longitudinale. En fait, ces couches sont probablement organisées en une spirale serrée (interne) et une spirale lâche (externe), comme au niveau de l'uretère (voir Chapitre 15). Près de l'utérus, on observe une troisième couche musculaire.

En dedans des couches musculaires, un chorion grêle vascularisé soutient l'épithélium tubaire de revêtement.

Deux types de cellules épithéliales bordent la trompe de Fallope : les cellules ciliées et les cellules sécrétoires.

Les cellules ciliées sont particulièrement nombreuses près de l'extrémité ovarienne de la trompe, où elles constituent la majorité de la population cellulaire (60 à 80 %), mais près de l'utérus, les cellules sécrétoires prédominent et on n'observe plus que 25 % environ de cellules ciliées (voir Fig. 17.12).

Deux autres types cellulaires ont été décrits dans l'épithélium tubaire, les cellules intercalaires et les cellules basales de réserve. La cellule intercalaire est couramment considérée comme une cellule sécrétoire épuisée et les cellules basales de réserve parfois comme des cellules intra-épithéliales de la lignée lymphoïde.

La cellule ciliée de l'épithélium tubaire est une cellule cylindrique, dont la hauteur varie pendant le cycle menstruel.

Plus haute et plus ciliée dans la période péri-ovulatoire, elle raccourcit ensuite progressivement et perd quelques cils jusqu'à la menstruation. La diminution de hauteur et du nombre de cils est probablement un effet de la progestérone, puisque des changements identiques surviennent et persistent pendant la grossesse. Avec la reprise de la sécrétion oestrogénique après les menstruations ou la délivrance, les cellules s'allongent à nouveau et le nombre de cils augmente. Les cellules ciliées seraient responsables, associées au péristaltisme tubaire, de la migration ovulaire à travers l'infundibulum et l'ampoule. Elles joueraient également un rôle dans la propulsion des spermatozoïdes dans la direction opposée.

Les cellules sécrétoires sont des cellules cylindriques portant des microvillosités en surface.

Elles produisent un fluide aqueux tubaire (voir Fig. 17.12), riche en potassium et en chlore, comme le sérum, et qui contient des protéines normalement présentes dans le sérum, dont les immunoglobulines.

Le fluide tubaire aurait une fonction nutritive pour les spermatozoïdes et les ovocytes fécondés ou non .



MALADIES DE LA TROMPE UTÉRINE (1)

Une importante maladie de la trompe utérine est la grossesse tubaire (ou ectopique).

Grossesse tubaire (ou grossesse extra-utérine)

Parfois l'ovule fécondé est retardé dans la lumière tubaire et la nidation se fait dans la paroi de la trompe utérine; c'est la grossesse ectopique tubaire.

Au début, l'embryon et le placenta commencent à se développer, mais la paroi mince de la trompe utérine n'est pas un site satisfaisant de nidation et l'embryon ne pourra pas survivre. Les tissus placentaires pénètrent (Fig. 17.3 a), et souvent perforent, la paroi tubaire, provoquant une hémorragie dans la lumière de la trompe et dans la cavité péritonéale. Elle se manifeste par une douleur abdominale basse et, si l'hémorragie est sévère, par un état de choc.

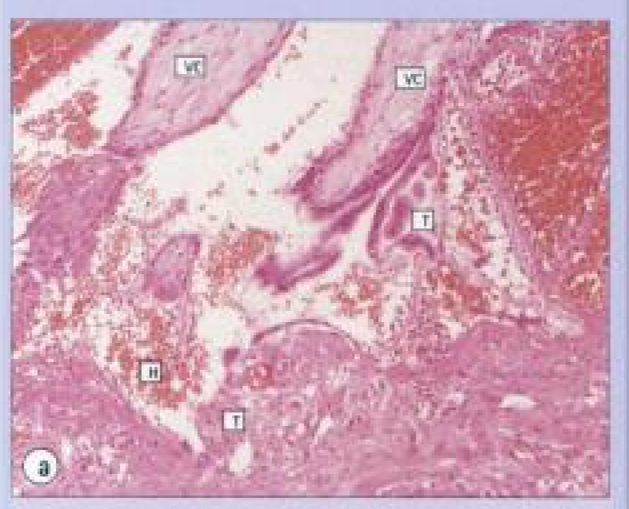


Fig. 17.13 Maladies de la trompe utérine.
(a) Grossesse tubaire. Les villosités choriales (VC) se développent dans la lumière de la trompe et le trophoblaste (T) érode la paroi tubaire, entraînant des phénomènes hémorragiques (H).



MALADIES DE LA TROMPE UTÉRINE (2)

Salpingite aiguë ou chronique

L'infection bactérienne de la trompe (par le gonocoque, par exemple) produit une inflammation aiguë des franges tubaires et de la paroi musculaire, et la formation de pus dans la lumière (Fig. 17.13b).

De telles infections peuvent persister et entraîner abcédation et inflammation chroniques, ou guérir sur un mode cicatriciel, laissant une lumière déformée ou obstruée, qui peut gêner le passage de l'ovocyte fécondé et prédisposer aux grossesses tubaires.

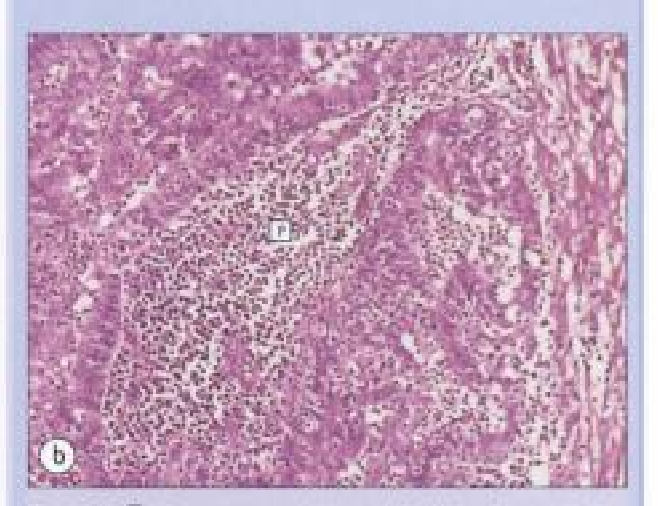


Fig. 17.13 (b) Sur cette coupe de trompe infectée, les franges tubaires et la paroi musculaire sont infiltrées de granulocytes neutrophiles et on observe du pus (P) dans la lumière.

OVAIRES

INTRODUCTION

Les ovaires, petits organes pairs, ovoïdes, aplatis, situés latéralement à droite et à gauche de la cavité pelvienne, ont deux fonctions majeures :

- ils produisent des ovocytes matures ;
- ce sont des organes endocrines synthétisant les hormones stéroïdes qui préparent l'endomètre pour l'implantation et le maintien de la grossesse en cas de fécondation.

La surface de l'ovaire est recouverte d'un épithélium simple.

Cet épithélium est habituellement cubique ou cylindrique bas (voir Fig. 17.16) mais il s'aplatit en général avec l'âge et la croissance ovarienne.

L'épithélium est en continuité avec le péritoine pelvien au niveau du hile de l'ovaire (mais les cellules ont une structure différente des cellules mésothéliales péritonéales). Il est appelé épithélium germinatif, bien que ce soit un terme trompeur puisque les cellules épithéliales ne sont pas à l'origine des gamètes féminins.

La surface des cellules épithéliales porte des microvillosités proéminentes et quelques cils; les mitochondries sont abondantes et de petites vésicules de pinocytose sont retrouvées à la base de quelques microvillosités.

La surface ovarienne est habituellement creusée de fissures irrégulières tapissées par l'épithélium de surface. Les bords externes de ces fissures peuvent se souder, réalisant des îlots d'épithélium superficiel contenus dans le cortex ovarien. La sécrétion d'un fluide par les cellules transforme alors ces îlots en kystes (kystes d'inclusion germinale) qui sont habituels.

Les cellules de cet épithélium subissent de petites modifications pendant le cycle menstruel et s'allongent souvent pendant la grossesse.

L'ovaire peut être divisé en trois parties: le hile, la médullaire et en dehors le cortex.

Le **hile** de l'ovaire est la voie de passage des vaisseaux sanguins et lymphatiques et des nerfs qui gagnent et quittent l'ovaire; il est en continuité avec la médullaire, partie centrale de l'ovaire (Fig. 17.14).

En plus des vaisseaux sanguins et lymphatiques, la médullaire et le hile contiennent également des vestiges embryonnaires du canal de Wolff et des amas de cellules du hile.

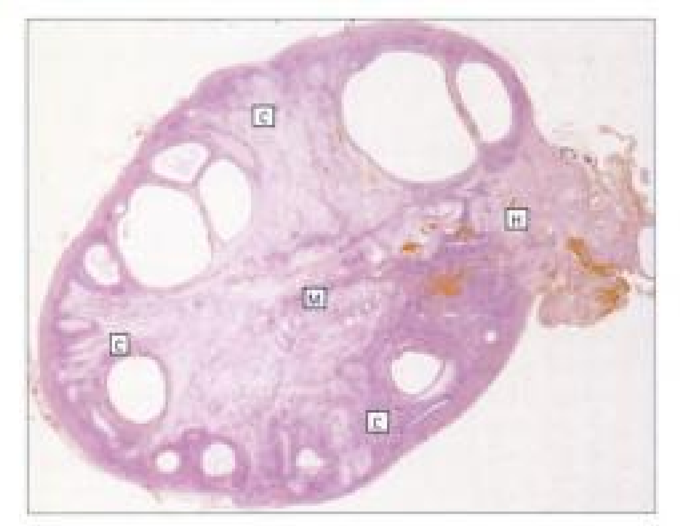


Fig. 17.14 Ovaire.
Hile (H), médullaire (M) et cortex (C) ovariens. La maturation et la formation des gamètes surviennent dans le cortex et sont responsables des zones kystiques observées ici.

Les EASC sont particulièrement nombreuses après la ménopause. Elles sont disséminées en amas dans le cortex et la médullaire, et on a montré qu'elles sécrètent de la testostérone et d'autres androgènes.

PRODUCTION ET MATURATION DES GAMÈTES DANS L'OVAIRE

Le nombre et l'aspect des gamètes ovariens varient avec l'âge. Ils dérivent embryologiquement des gonocytes primordiaux, qui naissent dans la paroi du sac vitellin (vésicule ombilicale) et migrent dans l'embryon jusqu'à l'ébauche ovarienne (Fig. 17.17a et b).

Les cellules germinales primordiales se multiplient par mitose et se transforment en ovogonies.

Les ovogonies continuent à se multiplier par mitose dans l'ovaire en formation.

Au cours du deuxième trimestre de la grossesse, les divisions mitotiques cessent, et un grand nombre d'ovogonies augmentent de taille et prennent le nom d'**ovocytes de premier ordre** (ovocytes I). A ce stade, ils sont au nombre de plusieurs millions dans chaque ovaire, mais la plupart dégénèrent; au total, à la naissance, chaque ovaire contient environ un million d'ovocytes.

Les ovocytes continuent leur dégénérescence pendant l'enfance et, au début de la puberté, leur nombre est réduit à un quart de million environ par ovaire.

Les ovocytes I qui survivent au deuxième trimestre de la grossesse, commencent la prophase de la première division méiotique.

Ils restent bloqués à cette phase pendant plusieurs années et s'entourent d'une seule couche de cellules folliculaires aplaties (qui seront à l'origine de la granulosa); ces arrangements sont appelés **follicules primordiaux** (Fig. 17.18a). A la naissance, le cortex ovarien est rempli d'un grand nombre de follicules primordiaux inclus dans le stroma cellulaire cortical, et certains d'entre eux y persistent pendant toute la période de maturité sexuelle (Fig. 17.18b).

Quelques follicules primordiaux se développent à partir de la puberté pour donner des follicules primaires.

À partir de la puberté, la sécrétion cyclique de FSH (Follicle Stimulating Hormone) par l'hypophyse initie et stimule, en moyenne tous les 28 jours, le développement d'un petit nombre de follicules primordiaux (probablement 30 à 40).

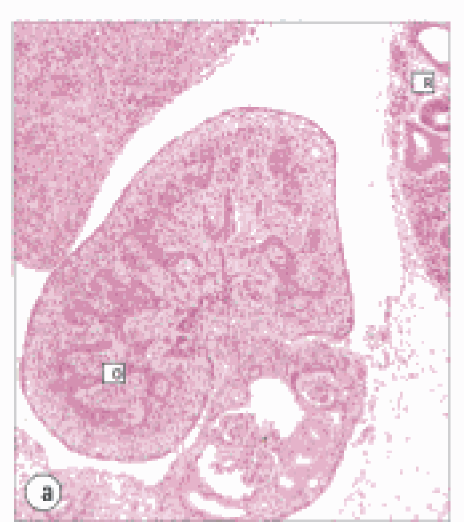
La première étape est une croissance ovocytaire, avec augmentation de taille des cellules folliculaires périphériques de la granulosa qui deviennent cubo-cylindriques; à ce stade, le follicule prend le nom de **follicule primaire monocouche.**

La sécrétion continue de FSH induit la multiplication des cellules folliculaires, qui se stratitifient et forment la granulosa autour de l'ovocyte en croissance, mais en restent séparées par une couche de matériel glycoprotéique éosinophile (PAS positif) (Fig 17.19a). Cette couche, la **zone pellucide**, est traversée par des microvillosités ovocytaires et par des prolongements cytoplasmiques fins de la couche interne des cellules de la granulosa. Le follicule prend alors le nom de **follicule primaire multicouche.**

Pendant ce temps, les cellules du stroma ovarien se disposent grossièrement en couches concentriques autour du follicule en croissance et constituent une sorte de capsule. A ce stade, la plupart des follicules involuent selon un processus dénommé atrésie (voir page 344), à l'exception de quelques-uns qui continuent leur développement. L'atrésie folliculaire peut survenir à tous les stades ultérieurs du développement et seuls quelques follicules atteignent en fait la pleine maturité.

La poursuite de la maturation aboutit à la formation de follicules secondaires.

La poursuite de la maturation folliculaire se traduit par l'augmentation des couches cellulaires et donc de l'épaisseur de la granulosa d'une part, et par la différenciation en deux couches de la capsule externe de cellules stromales ovariennes d'autre part.



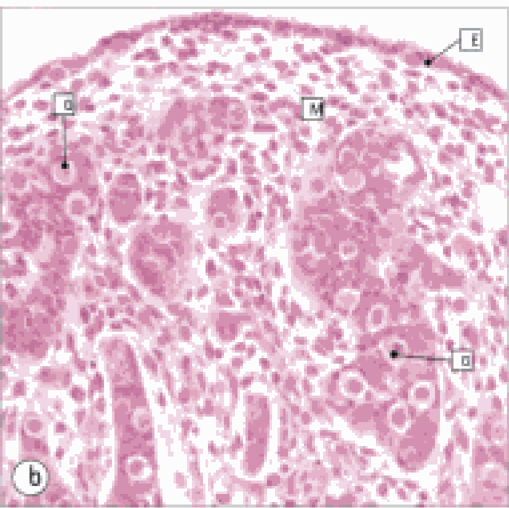


Fig. 17.17 Ovaire embryonnaire.
ⓐ L'ovaire en développement (O) chez un embryon de 9 semaines est observé à proximité de l'ébauche rénale (R).
ⓑ À ce stade du développement, les colonnes de gonocytes primordiaux (G) sont incluses dans un mésenchyme (M) entouré par une couche de cellules cubiques de surface (E).

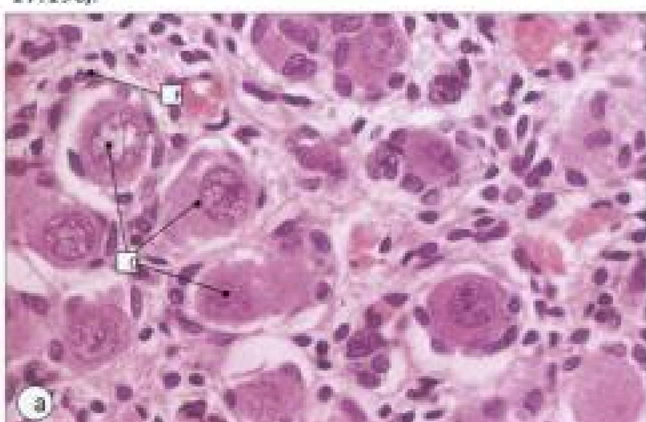
Le développement intracellulaire d'un important réticulum endoplasmique lisse et de mitochondries à crêtes tubulaires (aspect caractéristique des cellules élaborant des stéroïdes) entraîne une aumentation de taille de la couche interne de cellules stromales (**thèque interne**) qui commencent à sécréter des oestrogènes; cette couche acquiert également un important réseau capillaire.

La couche externe de cellules stromales (**thèque externe**) demeure petite et compacte et n'a aucune fonction sécrétoire connue. Le follicule se nomme alors **follicule secondaire** (Fig. 17.19b).

Le follicule mature prend le nom de follicule tertiaire ou follicule de De Graaf, et est prêt pour l'ovulation.

De petits espaces remplis de liquide apparaissent entre les couches cellulaires de la granulosa entourant l'ovocyte et confluent pour former une cavité liquidienne unique (l'**antre**) qui augmente progressivement de taille. Le liquide, légèrement visqueux, est riche en acide hyaluronique.

L'ovocyte est attaché par un côté à la paroi du follicule qui a grandi, et demeure séparé du liquide folliculaire par une zone de cellules de la granulosa appelée cumulus oophorus.



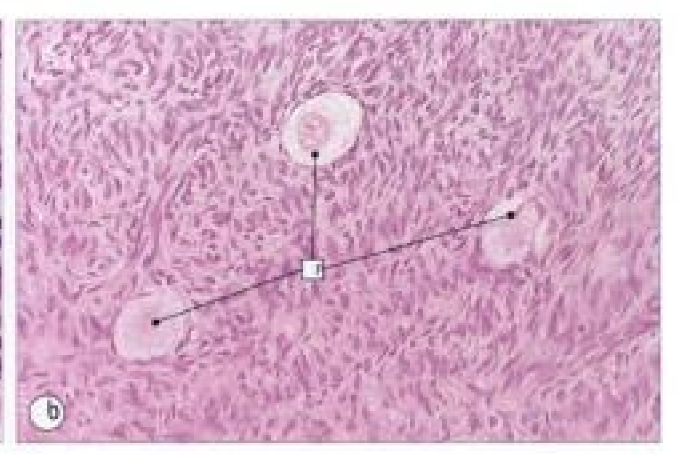
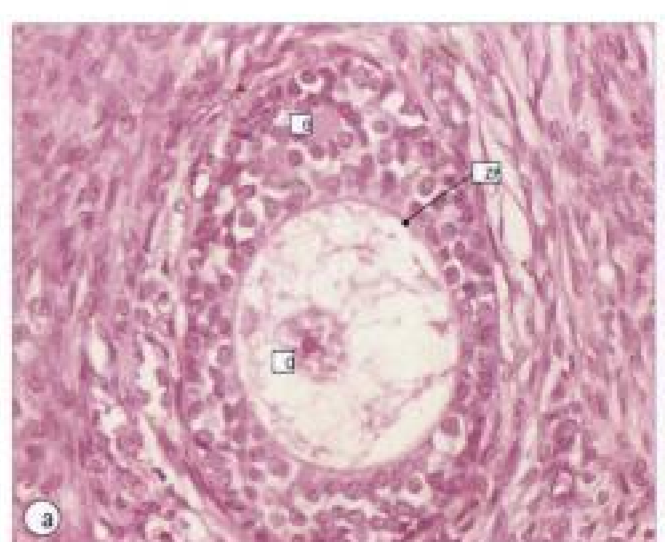


Fig. 17.18 Follicules primordiaux.
ⓐ Cortex ovarien d'un foetus de 32 semaines; les follicules primordiaux sont entassés, contenant chacun un gros ovocyte de premier ordre (O) entouré d'une simple couche de cellules folliculaires aplaties (F). La plupart des follicules primordiaux subissent une atrésie pendant l'enfance ou la période de reproduction.
ⓑ Cortex ovarien d'une femme de 25 ans, montrant la persistance de follicules primordiaux (F).



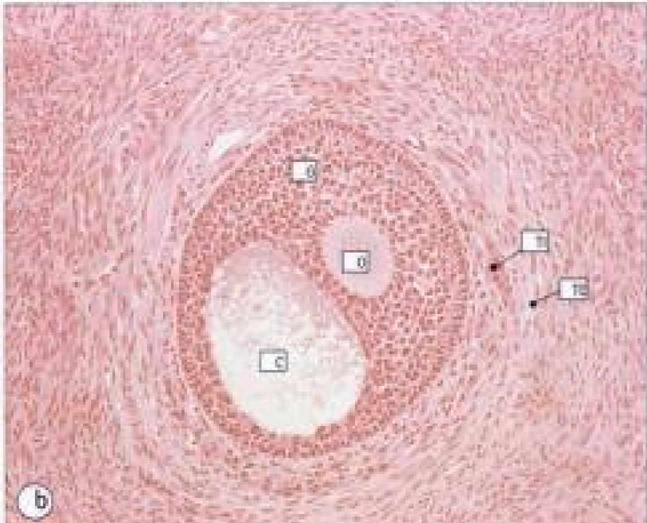


Fig. 17.19 Maturation folliculaire.
ⓐ Follicule primaire multicouche. Les cellules folliculaires se sont multipliées pour produire 3 à 5 assises et constituer la granulosa (G), et la zone pellucide (ZP), colorée en rose, devient apparente entre l'ovocyte (O) et les cellules de la granulosa.
ⓑ La maturation continue et aboutit au follicule secondaire par la poursuite de la prolifération des cellules de la granulosa (G), l'apparition d'une cavité liquidienne (C) en leur sein et la condensation des cellules du stroma autour du follicule pour former une couche interne de cellules volumineuses (thèque interne, TI) et une couche externe de cellules fusiformes plus petites (thèque externe, TE).(O = ovocyte).

À ce stade, le follicule, appelé **follicule tertiaire** ou **follicule de De Graaf**, est mûr pour l'ovulation (Fig. 17.20a et b).

La première division de la méiose reprend et produit une cellule haploïde (l'**ovocyte de deuxième ordre** ou ovocyte II) et un premier globule polaire, parfois observé, accolé à l'ovocyte II. La dernière étape de maturation folliculaire dure approximativement 15 jours pendant lesquels un seul follicule se prépare à l'ovulation.

La thèque interne produit une quantité croissante d'oestrogènes qui stimulent la prolifération de l'endomètre (voir Fig. 17.24) et le préparent à une éventuelle implantation en cas de fécondation.

L'ovulation est déclenchée par l'hormone lutéinisante (LH), sécrétée par l'adénohypophyse.

Au moment de l'ovulation, le follicule de De Graaf est habituellement si volumineux qu'il déforme la surface ovarienne; il apparaît macroscopiquement comme une petite masse kystique faisant saillie à la surface de l'ovaire, recouverte seulement par une fine couche d'épithélium germinatif et de membrane, ainsi que par une zone amincie de cellules stromales corticales.

Le déclenchement de l'ovulation est probablement lié à un pic hypophysaire de LH (Luteinizing Hormone) qui induit la reprise de la première division méiotique et la rupture de la structure folliculaire.

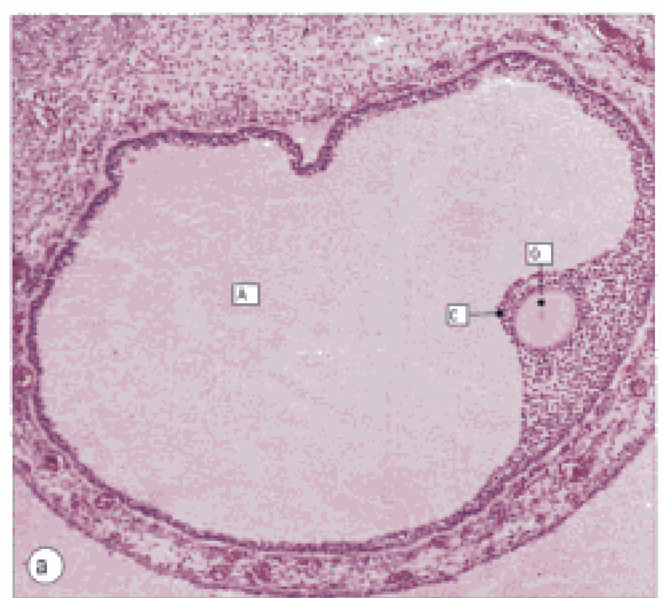
Pour quitter l'ovaire, l'ovocyte II rompt son attache à la paroi folliculaire et flotte librement dans le liquide folliculaire, entouré par une couronne irrégulière de cellules de la granulosa qui lui restent attachées (la **corona radiata**).

La zone de la paroi folliculaire en contact étroit avec l'épithélium ovarien de revêtement se rompt et le liquide folliculaire contenant l'ovocyte II s'écoule dans la cavité péritonéale.

L'ovocyte II entouré de sa corona radiata est capté par le pavillon de la trompe de Fallope, peut-être par l'intermédiaire des franges périphériques.

La rupture folliculaire provoque un saignement lié à une décompression de la bordure folliculaire (particulièrement de la thèque interne, richement vascularisée) qui remplit la cavité folliculaire d'un caillot sanguin. Une petite quantité de sang peut passer dans la cavité péritonéale.

L'écoulement de sang et de liquide folliculaire sur le péritoine, sensible à la douleur, explique le syndrome intermenstruel, survenant au milieu du cycle (14e-16e jour) et bien connu de certaines femmes.



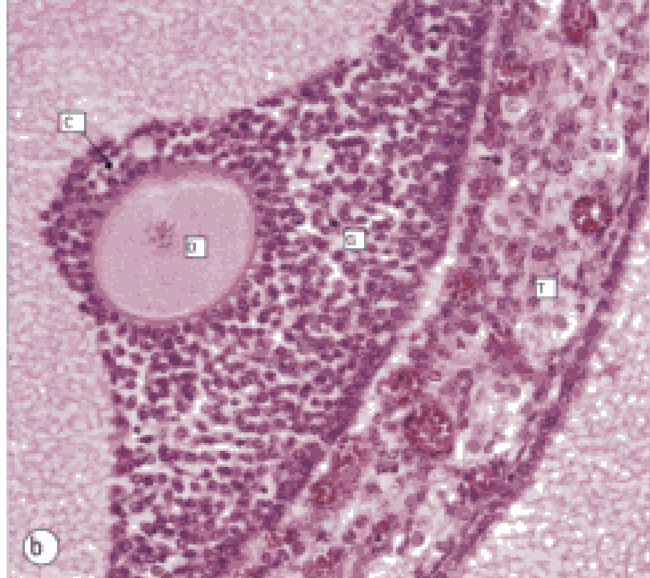


Fig. 17.20 Follicule tertiaire (de De Graaf).

ⓐ Follicule tertiaire mature. Notez l'antre (A) rempli de liquide, l'emplacement ovocytaire excentré (O) et le cumulus oophorus (C) constitué par les cellules de la granulosa autour de l'ovocyte.

ⓑ Ovocyte (O), cumulus oophorus (C) et granulosa (G) à fort grossissement. La thèque (T) externe est richement vascularisée.

CYCLE MENSTRUEL

INTRODUCTION

Tout au long de la vie génitale active, l'aspect histologique de la couche superficielle fonctionnelle de l'endomètre varie de jour en jour selon un cycle régulier, le cycle menstruel.

Celui-ci dure en moyenne 28 jours mais peut varier selon les femmes et pour une même femme, selon les moments. Ainsi les premiers cycles ou ceux suivant une grossesse sont volontiers irréguliers, comme ils le sont habituellement avant la ménopause.

A la fin de chaque cycle, l'endomètre superficiel subit une nécrose et est éliminé par le col de l'utérus puis le vagin (menstruations ou règles). Il ne persiste que l'endomètre basal à partir duquel se régénèrera une nouvelle couche fonctionnelle au cours du cycle suivant.

Les menstruations durent environ 4 jours : le premier jour des règles correspond au premier jour du cycle.

Les modifications cycliques de l'endomètre fonctionnel dépendent des modifications des sécrétions hormonales ovariennes, elles-mêmes subissant l'influence de la sécrétion cyclique des gonadotrophines hypophysaires (FSH et LH), à leur tour sous le contrôle de la Gn-RH (Gonadotrophin Releasing Hormone) facteur de libération hypothalamique. Ainsi, l'aspect histologique des biospies d'endomètre, qui permet de dater le cycle endométrial (au jour près), reflète le fonctionnement hormonal.

Les cycles menstruels se répètent durant toute la vie génitale active, entre les premières règles et la ménopause, et ne sont interrompus que par les grossesses et les traitements hormonaux, par exemple oestro-progestatifs à visée contraceptive.

La phase proliférative (oestrogénique ou folliculinique) s'étend du 4e aux environs du 14e ou 16e jour du cycle.

Pendant les menstruations, la totalité de la couche superficielle de l'endomètre est éliminée (J1 à J4), laissant derrière elle la couche basale compacte.

Dans le même temps, un nouveau cycle de maturation folliculaire commence dans l'ovaire, avec augmentation des sécrétions oestrogéniques d'origine thécale qui stimulent l'activité mitotique des glandes basales et du chorion endométriaux (Fig. 17.24a et b). La prolifération continue de ces cellules pendant 10 à 12 jours reconstitue une couche endométriale substantielle comprenant des tubes glandulaires droits entourés de chorion.

Les taux d'oestrogènes continuent d'augmenter et entretiennent la multiplication des cellules de l'épithélium glandulaire qui prend un aspect pseudo-stratifié et borde, à la fin de cette phase, des glandes déjà légèrement sinueuses, avec une lumière pafois distendue.

L'ovulation survient au 14e-16e jour du cycle.

Elle est déclenchée par un pic de sécrétion hypophysaire de LH. Elle s'accompagne du développement d'une vacuole infranucléaire dans des cellules glandulaires endométriales (Fig. 17.24c). La totalité de la glande présentera cet aspect un peu plus tard.

La phase sécrétoire (lutéale) s'étend du 16e au 25e jour du cycle.

La phase suivante est marquée par l'apparition de vacuoles de sécrétion dans la région apicale des cellules glandulaires endométriales. Le produit de sécrétion est excrété sur le mode apocrine (voir Fig. 3.24) dans la lumière glandulaire et la surface des cellules glandulaires devient irrégulière, mal définie. Les tubes glandulaires eux-mêmes deviennent tortueux (Fig. 17.24d) et leur lumière est distendue par les produits de sécrétion (Fig.17.24e).

Cette phase de sécrétion glandulaire est sous la dépendance de la progestérone sécrétée par le corps jaune (cellules lutéiniques).

La phase prémenstruelle s'étend du 25e au 28e jour du cycle.

Aux environs du 22e jour du cycle, l'activité sécrétoire des glandes endométriales diminue et on commence à observer des signes d'involution ; les sécrétions luminales diminuent. Les glandes deviennent irrégulières et commencent à se collaber et des modifications significatives du chorion apparaissent : développement de grosses artérioles spiralées (Fig. 17.24f et g) et oedème des cellules stromales prédominant dans les régions péri-artérielles.

Ces modifications seront accélérées par la chute brutale des sécrétions d'oestrogènes et de progestérone liée à l'involution du corps jaune.

La couche superficielle fonctionnelle de l'endomètre se nécrose et son élimination correspond aux menstruations.

L'accentuation de la spiralisation des artérioles diminue le flux sanguin puis une constriction artériolaire provoque une importante ischémie de la couche superficielle de l'endomètre. La dilatation ultérieure des vaisseaux profonds, associée à la nécrose superficielle, déclenche alors une suffusion hémorragique dans le chorion.

Les glandes endométriales entourées de chorion nécrotico-hémorragique sont alors éliminées, habituellement par fragments d'abord superficiels ; les zones profondes se détachent vers le 4-5e jour du cycle à l'exception de la couche basale endométriale qui seule persiste. En même temps, l'endomètre commence à se régénérer par réépithélialisation de la surface de la couche basale persistante. Ce processus de cicatrisaton n'est pas hormono-dépendant.

Fig. 17.24 Cycle menstruel.
L'association des schémas, des photographies et du diagramme de la page 346 montre les relations existant entre les hormones hypophysaires et l'ovaire, et entre les hormones ovariennes et l'endomètre, tout au long du cycle menstruel.

Le cycle débute le premier jour des règles, lorsque l'endomètre fonctionnel du cycle précédent est éliminé, provoquant le saignement (J1 à J4).

La sécrétion par l'hypophyse d'hormone folliculo-stimulante (FSH) stimule la maturation du follicule ovarien dont certaines cellules sécrètent des oestrogènes, provoquant l'initiation et le maintien de la prolifération du nouvel endomètre fonctionnel.

ⓐ Une nouvelle couche fonctionnelle (F) s'est reconstituée à partir de la couche basale (B).

ⓑ Endomètre prolifératif à fort grossissement. Les noyaux sont volumineux et on observe plusieurs mitoses (flèche).

La phase proliférative s'étend du 4e au 14e jour, puis un pic de sécrétion de LH provoque l'ovulation (15e-16e jour) et la lutéinisation de la paroi du follicule ovarien. Les cellules folliculaires lutéinisées commencent à sécréter de la progestérone, à l'origine de modifications sécrétoires de l'endomètre.

ⓒ Modifications initiales de l'activité sécrétoire des glandes endométriales. Elles développent des vacuoles (V) infranucléaires et les glandes tubulaires, auparavant droites, deviennent sinueuses.

La sécrétion persistante de progestérone par le corps jaune rend les glandes de plus en plus sinueuses, aboutissant à l'épaississement du stroma et à l'augmentation de l'activité sécrétoire de l'épithélium glandulaire (endomètre sécrétoire précoce).

ⓓ Endomètre à faible grossissement, vers le 22e jour du cycle. Les glandes (G) sont très contournées et distendues par le produit de sécrétion.

ⓔ Endomètre sécrétoire tardif à fort grossissement, avec les vacuoles (V) sécrétoires en position supranucléaire et le produit de sécrétion (S) dans la lumière d'une glande sinueuse.

Vers le 25e jour du cycle, la sécrétion hypophysaire de FSH et de LH cesse, provoquant l'involution du corps jaune et la réduction brutale de sécrétion d'oestrogènes et de progestérone. Ceci aboutit à la nécrose ischémique de l'endomètre sécrétoire tardif, se traduisant par la menstruation.
Juste avant de se nécroser, l'endomètre est proéminent avec une modification déciduale précoce et l'apparition de volumineuses artérioles spiralées.

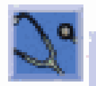
ⓕ Endomètre prémenstruel, à faible grossissement. Notez les glandes très sinueuses et l'importance du stroma endométrial décidual (DC), notamment en surface.

ⓖ Endomètre prémenstruel, à fort grossissement, avec les artères spiralées (AS) contournées et à paroi épaisse.



MODIFICATIONS DE L'ENDOMÈTRE AU COURS D'UN CYCLE MENSTRUEL NORMAL DE 28 JOURS

- Jours 1 - 4 : phase menstruelle : élimination de l'endomètre nécrotique du cycle précédent
- Jours 4 - 14 : phase proliférative : prolifération de nouvelles glandes endométriales tubulaires droites et croissance du stroma à partir de l'endomètre basal résiduel. Activité mitotique importante
- Jours 14 - 16 : phase ovulatoire : premiers signes d'activité sécrétoire dans les glandes endométriales, avec vacuolisation infranucléaire
- Jours 16 - 25 : phase sécrétoire : les glandes endométriales deviennent sinueuses et leur lumière se remplit de sécrétion
- Jours 25 - 28 : phase prémenstruelle : les artérioles spiralées se développent dans le stroma; l'ischémie provoque la dégénérescence puis la nécrose de l'endomètre sécrétoire



IRRÉGULARITÉS MENSTRUELLES

Les irrégularités et les anomalies menstruelles sont fréquentes chez les femmes en période d'activité génitale. Il existe une tendance physiologique du cycle menstruel à être irrégulier en fréquence, en durée et en intensité, au cours de trois périodes de la vie d'une femme: lors des premiers cycles à la puberté, lors du premier ou des deux premiers cycles suivant un accouchement et lors des cycles précédant la ménopause. Les exemples suivants, en revanche, correspondent à des situations pathologiques.

Aménorrhée (absence de menstruations). Une absence complète de menstruations au moment de la puberté est appelée aménorrhée primaire et résulte le plus souvent d'un dysfonctionnement endocrinien. L'aménorrhée qui fait suite à des cycles normaux est appelée aménorrhée secondaire.

Les **ménorragies** désignent des règles excessives en intensité et en durée. Elles sont souvent liées à des anomalies de l'endomètre ou du myomètre.

Les **dysménorrhées** correspondent à des règles douloureuses. Elles sont également liées à des anomalies de l'endomètre ou du myomètre.

Les **saignements intermenstruels (métrorragies)** résultent le plus souvent d'anomalies du col utérin, du vagin ou de la vulve.

Les **saignements post-ménopausiques** sont un symptôme important à prendre en considération car ils révèlent souvent une maladie maligne de l'utérus.

Hidden page

GROSSESSE

INTRODUCTION

Les dernières modifications cycliques ovariennes et endométriales que nous venons de décrire ne surviennent qu'en l'absence de fécondation ou s'il y a mort du zygote après la fécondation ou défaut d'implantation ou de nidation dans l'endomètre.

En cas de fécondation et de nidation, les modifications endométriales cycliques sont interrompues jusqu'après l'accouchement, comme les modifications structurales cycliques de presque tous les tissus du tractus génital féminin.

Les modifications structurales survenant au niveau vaginal, cervical, myométrial et tubaire ont été décrites pages 331, 335 et 337.

La fertilisation de l'ovocyte a lieu normalement dans la trompe de Fallope (oviducte).

Lorsque l'ovocyte est libéré de l'ovaire lors de l'ovulation, il est capté par l'orifice de l'extrémité de la trompe de Fallope et atteint la région ampullaire dilatée, site habituel de la fécondation.

La deuxième division méiotique ne survient qu'en cas de pénétration d'un spermatozoïde dans l'ovocyte. Le matériel nucléaire du spermatozoïde fécondant se joint alors à celui de l'ovule, réalisant un zygote diploïde qui, par une série de mitoses de segmentation, aboutit à un groupe compact de cellules, la **morula**.

La morula transite dans les trompes utérines et gagne la cavité utérine environ 4 à 5 jours après la fécondation.

Après plusieurs divisions rapides, la morula se transforme en **blastocyste** comprenant une cavité liquidienne (le **blastocèle**) entourée d'une paroi cellulaire (le **trophoblaste**). Un groupe cellulaire compact, situé à la face interne du trophoblaste, à un pôle du blastocyste, correspond au **bouton embryonnaire**, qui donne naissance à l'embryon.

Le blastocyste reste libre dans la cavité endométriale pendant un jour, puis il doit s'implanter et se nider dans l'endomètre sécrétant pour permettre la poursuite de la grossesse.

L'implantation survient environ 6 jours après la fécondation.

L'implantation survient 7 à 8 jours après l'ovulation, soit vers le 21-22e jour du cycle menstruel. En cas d'échec, le blastocyste dégénère et est éliminé avec les menstruations marquant le premier jour du cycle suivant.

Parfois l'implantation survient mais ne peut être maintenue; les menstruations sont alors souvent retardées et plus abondantes.

Quand l'implantation réussit, le blastocyste gagne le chorion

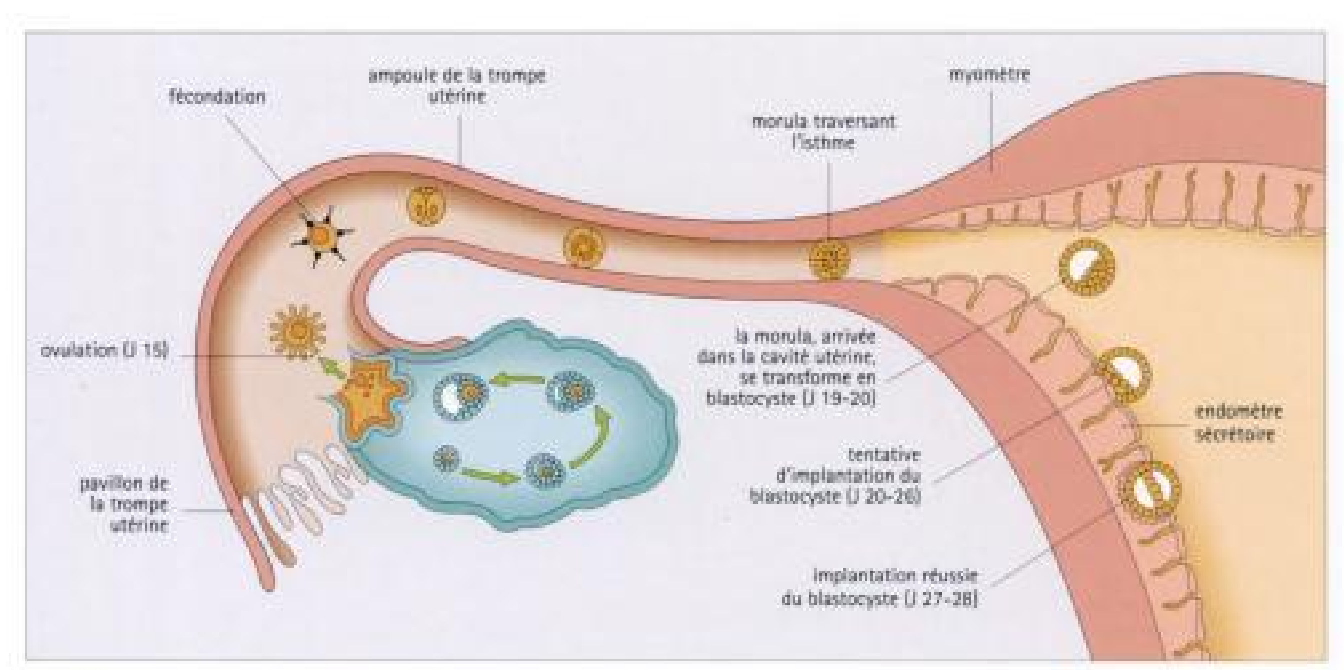


Fig. 17.26 Fécondation, implantation et nidation.
Principales caractéristiques de la fécondation, de l'implantation et de la nidation.

endométrial, probablement directement à travers l'épithélium de surface, et environ 11 jours après la fécondation (donc le 27e jour du cycle) il y est totalement inclus.

Après l'implantation, la grossesse débutante est maintenue grâce à la sécrétion de progestérone par le corps jaune persistant.

Dès l'ovulation, le corps jaune sécrète de la progestérone. S'il y a fécondation et nidation, il ne régresse pas mais devient au contraire plus volumineux (diamètre de 3 à 4 cm). C'est le **corps jaune de grossesse** qui persiste pendant le premier trimestre de la grossesse et sécrète la progestérone nécessaire à son maintien; par la suite, la sécrétion placentaire prend le relais et le corps jaune involue.

Au moment de l'implantation, l'endomètre est en phase sécrétoire tardive (voir Fig. 17.24e), caractérisée par des glandes sécrétantes tortueuses, volumineuses, entourées d'un chorion au sein duquel on peut mettre en évidence une réaction déciduale précoce (voir Fig. 17.24f).

La nidation stimule le développement d'une véritable réaction déciduale sous l'influence de la sécrétion de progestérone par le corps jaune de grossesse.

Sous l'action de la progestérone, l'aspect sécrétoire des glandes endométriales s'accentue et s'associe à la réaction déciduale du stroma pour réaliser sur le plan histologique la **caduque**.

Plus tard, le développement du trophoblaste et d'une partie de la caduque forme le placenta.

Le rôle du placenta est double: nutrition de l'embryon puis du foetus et sécrétion d'hormones nécessaires à la poursuite de la grossesse.

Le développement du bouton embryonnaire sort du cadre de ce livre.

TROPHOBLASTE

INTRODUCTION

Lors de l'implantation, la couche trophoblastique simple, qui forme la paroi externe du blastocyste, se différencie en double couche.

- Le **syncytiotrophoblaste** est la couche externe formée d'un syncytium réalisé par perte des limites cellulaires.
- Le **cytotrophoblaste** est la couche interne, constituée d'une seule assise cellulaire cubique simple avec un cytoplasme faiblement coloré.

Le syncytiotrophoblaste présente en surface de nombreuses microvillosités et il a la propriété d'éroder et de pénétrer les tissus adjacents, ce qui lui permet de progresser dans l'endomètre et de rompre les vaisseaux sanguins lors de la nidation. Au début, le blastocyste adhère à l'épithélium de surface de l'endomètre (implantation). Ensuite, le syncytiotrophoblaste s'introduit entre les cellules épithéliales et permet ainsi au blastocyste de s'insinuer à travers l'épithélium de surface dans le chorion endométrial (nidation), où l'érosion des capillaires lui fournira le sang dont il a besoin (Fig. 17.27a).

La brèche de la surface endométriale est recouverte d'un petit caillot sanguin et sa réépithélialisation est rapide.

La présence du blastocyste dans l'endomètre induit la décidualisation précoce des cellules du chorion; elle s'étend ensuite rapidement à la totalité de l'endomètre qui s'épaissit de façon importante.

Après nidation du blastocyste dans le chorion endométrial, le trophoblaste prolifère rapidement et sa couche syncytiale externe s'étend en protrusions irrégulières dans le stroma environnant, détruisant sur son chemin les parois des petits vaisseaux sanguins.

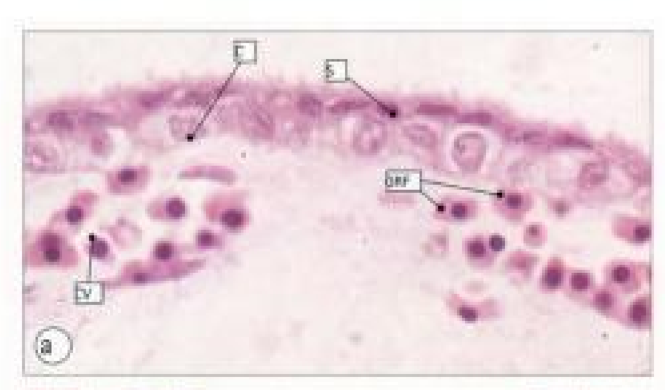
Des lacunes, rapidement remplies de sang maternel, se forment entre les protrusions (Fig. 17.27b); les microvillosités de surface du syncytiotrophoblaste interviennent probablement dans le transfert d'oxygène et de nutriments à partir du sang maternel, pour le développement du blastocyste.

L'aspect des villosités choriales change avec le temps.

En début de grossesse, les villosités contiennent des capillaires centraux entourés d'un abondant mésenchyme. Ensuite, les capillaires prolifèrent et se positionnent près de la surface trophoblastique. Au fur et à mesure que les capillaires deviennent plus nombreux et se dilatent, le mésenchyme diminue de volume et sa composante cellulaire se réduit: en particulier, les cellules de Hofbauer se raréfient.

Initialement, les cellules cytotrophoblastiques prédominent et le syncytiotrophoblaste se limite à une fine couche (Fig. 17.29a). Les divisions cellulaires du cytotrophoblaste maintiennent probablement pendant toute la grossesse la masse cellulaire du syncytiotrophoblaste. Avec le déroulement de la grossesse, le syncytiotrophoblaste devient la couche prédominante et le cytotrophoblaste paraît régresser en partie, constituant d'abord une couche discontinue puis des groupes de rares cellules disséminées sous le syncytiotrophoblaste.

À terme (Fig. 17.29b), il y a augmentation de la hyalinisation du mésenchyme des villosités, et de la fibrine se dépose dans la chambre intervilleuse remplie de sang maternel, recouvrant souvent la surface villositaire externe.



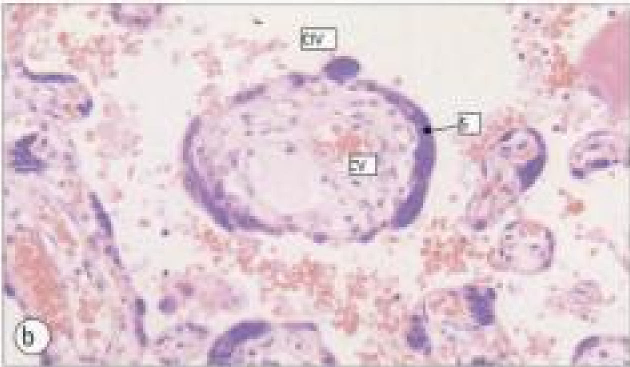


Fig. 17.29 Villosités choriales.
ⓐ Villosité choriale précoce, recouverte d'une double assise cytotrophoblastique (C) interne, cubique, et syncytiotrophoblastique (S) externe. Notez les capillaires villositaires (CV) remplis de globules rouges foetaux (hématies nucléées) (GRF).
ⓑ Villosité choriale proche du terme de la grossesse. Notez les importants amoncellements de noyaux dans certaines zones du syncytiotrophoblaste (S), le sang maternel situé dans la chambre intervilleuse (CIV) et le sang foetal dans les capillaires villositaires (CV).

La disposition des villosités choriales, comportant du sang d'origine foetale baignant dans la chambre intervilleuse constamment remplie de sang d'origine maternelle, constitue un moyen efficace de transfert d'oxygène, de nutriments, d'anticorps de la mère au foetus et de déchets métaboliques du foetus à la mère (voir Fig. 17.28).



FONCTIONS ENDOCRINES DU PLACENTA

Outre son rôle dans les échanges entre la mère et le foetus, le placenta agit comme une glande endocrine.

- Le syncytiotrophoblaste sécrète de la gonadotrophine chorionique humaine (Human Chorionic Gonadotrophin, HCG) (Fig. 17.30), responsable du maintien du corps jaune de grossesse (voir page 350) après l'arrêt de la stimulation par la LH hypophysaire.
- Le syncytiotrophoblaste sécrète de la somatomammotrophine chorionique humaine (Human Chorionic Somatomammotrophin, HCS) qui stimulerait la lactogénèse.
- Le placenta sécrète des oestrogènes et de la progestérone; les précurseurs des oestrogènes sont synthétisés par le cortex surrénalien et le foie foetaux, et convertis en oestrogènes dans le placenta.



Fig. 17.30 Villosités choriales et HCG.
Mise en évidence et localisation de la gonadotrophine chorionique humaine (HCG), colorée en brun, dans le syncytiotrophoblaste (S) des villosités choriales d'un placenta à terme.

CADUQUE

Après l'implantation, le stroma endométrial évolue vers la décidualisation.

Les petites cellules compactes du chorion endométrial augmentent de taille (s'hypertrophient) ; ce processus est appelé **décidualisation**.

La décidualisation commence dans les cellules du chorion proches du site d'implantation, puis s'étend rapidement à tout l'endomètre. Comme les cellules du chorion grandissent, elles deviennent prédominantes face à la composante glandulaire. La couche endométriale fonctionnelle épaissie devient la caduque qui comporte trois parties (Fig. 17.31) :

- l'endomètre, directement sous le pôle d'implantation du blastocyste et dans lequel s'effectue l'essentiel de la croissance trophoblastique, devient la **caduque basale** ;
- la fine bordure de chorion endométrial entourant le blastocyste devient la **caduque réfléchie** (ou **ovulaire**) ;
- l'endomètre bordant le reste de la cavité utérine est appelé la **caduque pariétale**.

La caduque basale est la partie la plus importante qui porte les vaisseaux artériels alimentant en sang maternel la chambre intervilleuse et les vaisseaux veineux la drainant. Les villosités trophoblastiques (côté foetal), la caduque basale (côté maternel) et la chambre intervilleuse, située entre les deux, forment le placenta.

Les cellules décidualisées du chorion possèdent un noyau rond ou ovoïde pâle et volumineux, avec souvent une chromatine finement granuleuse et un ou deux nucléoles; leur cytoplasme est abondant, habituellement éosinophile et granuleux ou légèrement microvacuolaire. Cependant, quelques cellules peuvent avoir une nuance basophile (Fig. 17.31 c).

Ces cellules décidualisées contiennent de nombreuses mitochondries souvent allongées, et des quantités variables de réticulum endoplasmique lisse.

L'éosinophilie ou la basophilie du cytoplasme de chaque cellule dépend de la proportion relative de mitochondries (éosinophilie) et de réticulum endoplasmique lisse (basophilie).

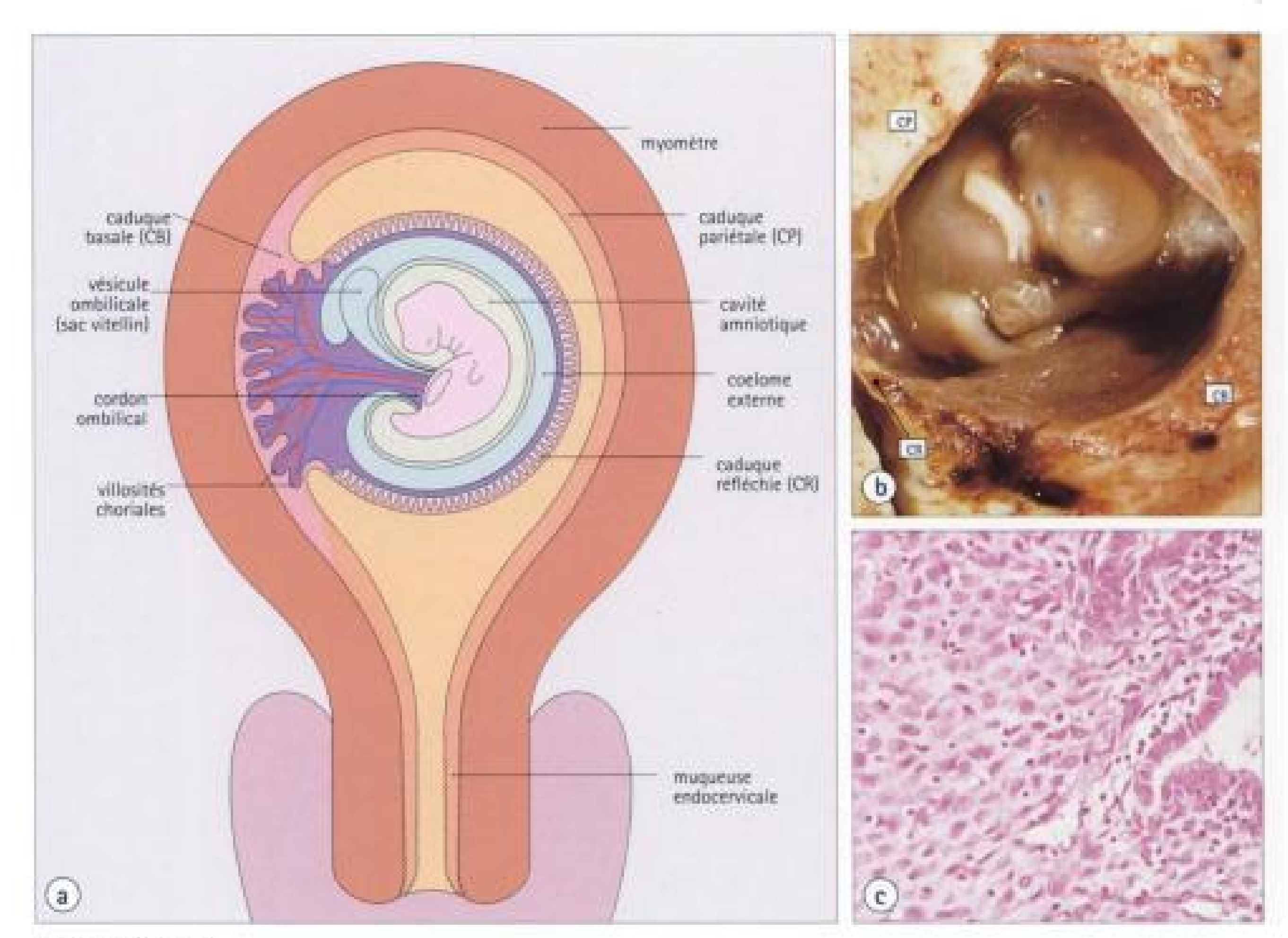


Fig. 17.31 Caduque.
ⓐ Caduque et ses relations avec le placenta et le foetus en développement.
ⓑ Observation des caduques schématisées en a. Notez la caduque pariétale (CP), la caduque réfléchie (CR) et la caduque basale (CB).
ⓒ Cellules déciduales. Grandes cellules polygonales à noyau pâle et à cytoplasme éosinophile granuleux.

Hidden page

18. Peau et glande mammaire

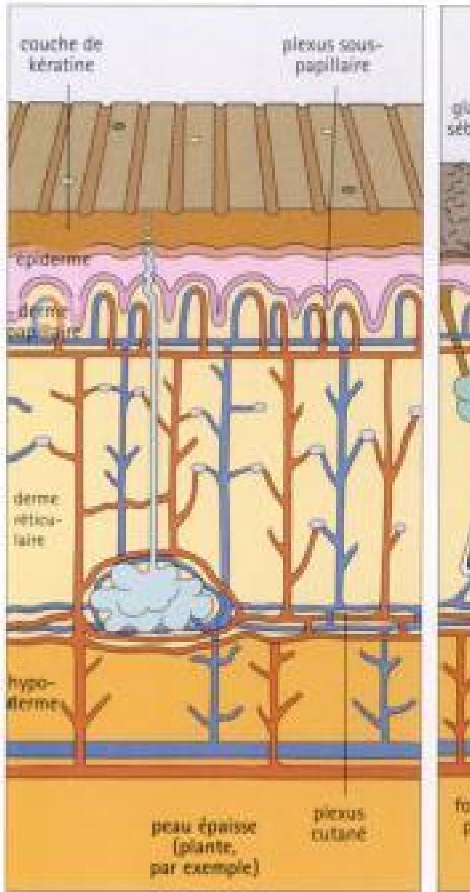
La peau est un organe recouvrant la surface du corps. Sa structure varie selon sa localisation, du fait de fonctions spécifiques, comprenant :

- la protection contre des agents traumatiques externes ;
- la thermorégulation ;
- la sensation tactile (toucher, chaleur, pression, douleur) ;
- la sécrétion de diverses substances (sébum, sueur, lait, etc.).

La glande mammaire est une région cutanée particulière, contenant des glandes sudoripares spécialisées qui élaborent des sécrétions nutritives, sous influence hormonale.

La peau comporte deux couches principales, l'épiderme et le derme, et une troisième couche d'épaisseur variable, l'hypoderme.

- L'**épiderme** est la couche épithéliale de surface, en contact avec l'environnement extérieur. Cette couche s'étend en profondeur pour constituer les glandes sudoripares, les follicules pileux et d'autres annexes cutanées.
- Le **derme** est une couche intermédiaire de tissu de soutien fibro-élastique synthétisé par les fibroblastes; il contient les annexes cutanées, des vaisseaux sanguins, des nerfs et des terminaisons nerveuses.
- L'**hypoderme** (ou **tissu sous-cutané**), couche la plus profonde, est composé essentiellement de tissu adipeux. Son épaisseur et son contenu sont variables (Fig. 18.1).



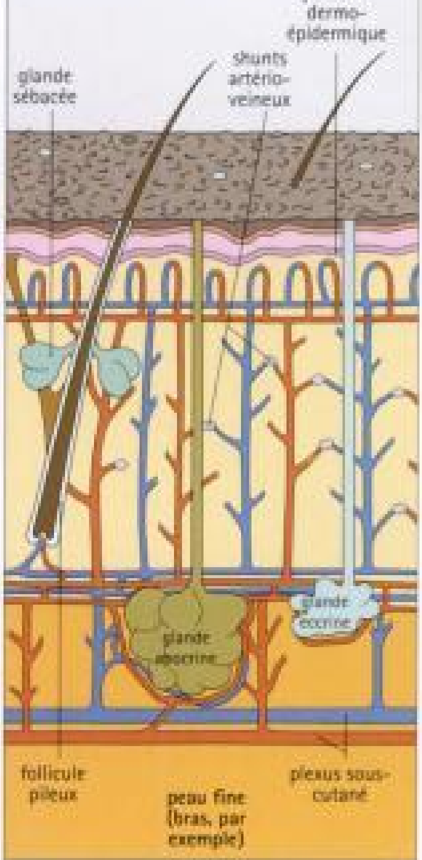


Fig. 18.1 Architecture de la peau.
La couche la plus superficielle de la peau est l'épiderme. Il varie d'épaisseur selon sa localisation et est recouvert de kératine acellulaire, épaisse dans la peau épaisse, fine dans la peau fine.

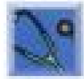
Sous l'épiderme se situe le derme constitué du derme lâche superficiel et du derme réticulaire dense profond, beaucoup plus épais. Le derme est en grande partie constitué de collagène et de quelques fibres élastiques.

La couche la plus profonde de la peau, l'hypoderme, a une structure variable ; s'il est épais, il contient un important tissu adipeux, cloisonné par des septa fibreux.

L'hypoderme contient les vaisseaux irriguant la peau, d'où partent des vaisseaux ascendants formant un réseau (le plexus cutané), à la jonction dermo-hypodermique. A partir de ce plexus, des vaisseaux plus petits pénètrent dans le derme, donnant des branches aux annexes cutanées et se terminant dans un réseau superficiel de petites veinules et d'artérioles (le plexus sous-papillaire). Des anses capillaires de ce plexus montent dans les papilles dermiques pour se rapprocher de la jonction dermo-épidermique.

Les vaisseaux sanguins ne pénètrent pas dans l'épiderme.

Hidden page



BULLES BASALES

La jonction dermo-épidermique est une région où du liquide peut s'accumuler et séparer l'épiderme du derme, en formant une bulle basale. Cela peut résulter :

- le plus souvent de traumatismes (brûlures, forces de cisaillement excessives) ;
- plus rarement d'anomalies structurales.

Les forces de cisaillement excessives sont la cause la plus fréquente et sont habituellement dues à des frottements constants, comme cela arrive avec des chaussures trop étroites.

Les anomalies structurales peuvent être primitives ou secondaires :

- la cause primitive la plus classique est une affection héréditaire rare, **l'épidermolyse bulleuse**, au cours de laquelle la jonction dermo-épidermique, pathologique, ne résiste pas à des traumatismes même minimes. Il existe plusieurs formes d'épidermolyse bulleuse selon le site du décollement. La microscopie électronique permet de les différencier ;
- les causes secondaires, plus fréquentes, résultent habituellement d'une affection inflammatoire qui altère la couche basale de l'épiderme et la membrane basale. C'est le cas par exemple des affections bulleuses comme les **pemphigoïdes** et les **dermatites herpétiformes** (Fig. 18.4).

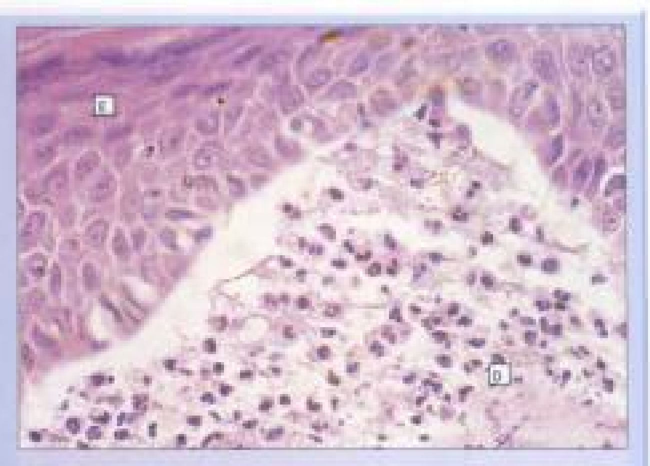


Fig. 18.4 Dermatite herpétiforme.
La dermatite herpétiforme peut faire apparaître des bulles basales très prurigineuses.
Dans cette maladie, les immunoglobulines A se déposent au sommet des papilles dermiques, près de la membrane basale, avec activation du système du complément par la voie alterne et attraction de différents types de leucocytes par libération de substances chimiotactiques. En conséquence, le derme (D) est altéré juste au-dessous de la jonction dermo-épidermique, et l'épiderme (E) s'en sépare, faisant apparaître une bulle basale contenant du liquide et quelques vestiges leucocytaires. Notez ici les nombreux polynucléaires neutrophiles de la petite bulle récemment formée.

La couche basale, responsable du renouvellement des kératinocytes, est la plus profonde de l'épiderme.

Les cellules de la couche basale, cubiques ou cylindriques basses, sont attachées entre elles par des desmosomes, et à la membrane basale qui les sépare du derme sous-jacent par des hémidesmosomes.



Fig. 18.5 Cellules basales.
Les cellules basales (B), plus petites que les autres kératinocytes, présentent parfois une organisation régulière, en palissade. Leurs noyaux sont arrondis ou ovalaires. Elles reposent sur la membrane basale, et signalent la jonction entre l'épiderme et le derme (D).

Les cellules basales possèdent des noyaux ovalaires ou arrondis (Fig. 18.5) avec des nucléoles bien visibles ; leur cytoplasme basophile est riche en ribosomes et en mitochondries et comporte quelques tonofibrilles. Dans les épidermes pigmentés, le cytoplasme contient de plus des granules de mélanine et des lysosomes.

La couche basale de l'épiderme est le siège de mitoses. On peut y observer des cellules non kératinisantes éparses, comme les mélanocytes et les cellules de Merkel (voir page 360).

Les kératinocytes, situés immédiatement au-dessus de la couche basale, constituent la couche des cellules à épines.

Les kératinocytes, ou cellules à épines, sont polyédriques, avec un noyau central arrondi et un cytoplasme moins basophile que celui des cellules basales.

Ces cellules sont reliées les unes aux autres par un système de ponts intercellulaires constitués de petites projections de la surface cellulaire se terminant par un desmosome (Fig. 18.6, voir aussi Fig. 3.11). Les cellules à épines forment une couche d'épaisseur variable, parfois appelée stratum spinosum.

Leur cytoplasme contient des tonofilaments (voir Fig. 3.27) particulièrement nombreux dans les projections cytoplasmiques aboutissant aux desmosomes ; ils sont plus abondants dans les assises cellulaires les plus profondes.

la peau et de l'atténuation des lésions tissulaires potentielles liées aux radiations ultra-violettes.

Les mélanocytes dérivent du neurectoderme et sont au contact de la membrane basale, dans la couche basale de kératinocytes. Ils sont de coloration pâle et portent de volumineux noyaux ovoïdes et un cytoplasme abondant qui émet de nombreuses expansions cytoplasmiques s'étendant dans les espaces séparant les kératinocytes. Le cytoplasme des mélanocytes contient des granules ovoïdes caractéristiques (**préménalosomes** et **mélanosomes**), limités par une membrane, possédant un centre strié opaque aux électrons et produisant de la mélanine (Fig. 18.8) par transformation de tyrosine en un pigment intermédiaire qui se polymérise en mélanine.

La mélanine se lie à des protéines pour constituer le complexe actif mélanoprotéique, qui apparaît en microscopie électronique sous forme de masses sphériques d'un matériel homogène dense aux électrons obscurcissant souvent les prémélanosomes.

Les complexes mélanoprotéiques passent dans les expansions cytoplasmiques du mélanocyte et sont transférés dans le cytoplasme des kératinocytes des couches basales et à épines. C'est dans les couches basales que leur concentration est maximale.

Le nombre de mélanocytes est relativement constant, mais leur degré d'activité varie selon chaque individu, ce qui explique les différences de pigmentation cutanée entre divers groupes de population humaine et entre divers individus d'un même groupe.

Les cellules de Langerhans sont des cellules reconnaissant l'antigène.

Les cellules de Langerhans s'étagent dans toutes les couches de l'épiderme mais sont plus facilement visibles dans la couche des cellules à épines. Elles reconnaissent certains antigènes et jouent un rôle immunitaire important (voir page 123).

Tout comme les mélanocytes, les cellules de Langerhans possèdent un noyau ovoïde pâle entouré d'un cytoplasme clair, qui émet des expansions (dendritiques) s'interposant entre les kératinocytes.

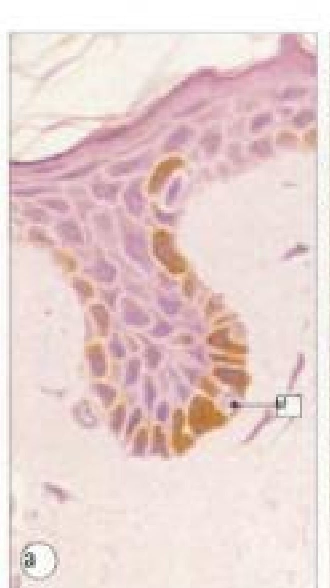
Le cytoplasme des cellules de Langerhans contient des structures caractéristiques en forme de bâtonnet, présentant des striations transversales périodiques, les granules de Birbeck. Ces derniers sont épars mais plus nombreux près de l'appareil de Golgi. Leur extrémité est parfois dilatée pour former un saccule sphérique, leur donnant un aspect de raquette de tennis (Fig. 18.9)

Les cellules de Langerhans sont peu abondantes dans la peau saine mais leur nombre, ainsi que l'importance de leurs ramifications dendritiques, peuvent considérablement augmenter dans de nombreuses inflammations cutanées chroniques, en particulier allergiques ou immunes (dermatite atopique chronique, par exemple).

Les cellules de Merkel sont des récepteurs sensoriels de l'épiderme.

Les cellules de Merkel sont peu abondantes et difficiles à mettre en évidence dans la peau normale. Elles sont situées dans la couche basale et ressemblent en microscopie optique à des mélanocytes ; en microscopie électronique en revanche, on peut mettre en évidence des granules cytoplasmiques neuro-endocrines arrondis, limités par une membrane.

Les cellules de Merkel font synapse au niveau de leurs bases avec des terminaisons nerveuses périphériques et présentent de rares desmosomes les reliant à des kératinocytes contigus (Fig. 18.10). Elles sont soit dispersées entre les kératinocytes, soit regroupées en amas en étroite association avec des terminaisons nerveuses en forme de disques. De tels amas correspondent vraisemblablement à des récepteurs tactiles; ils sont parfois appelés corpuscules tactiles.



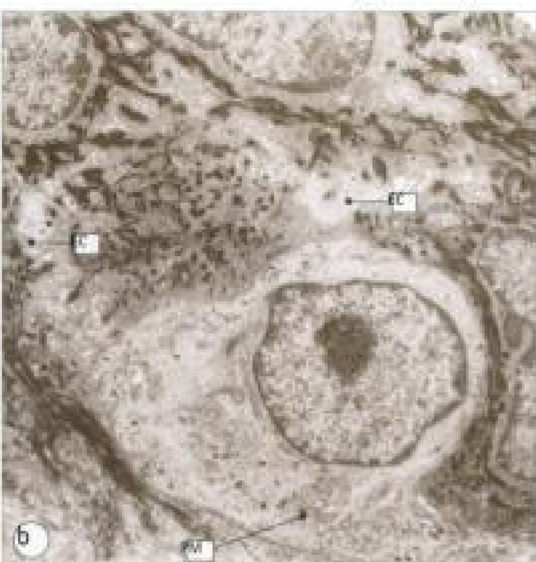
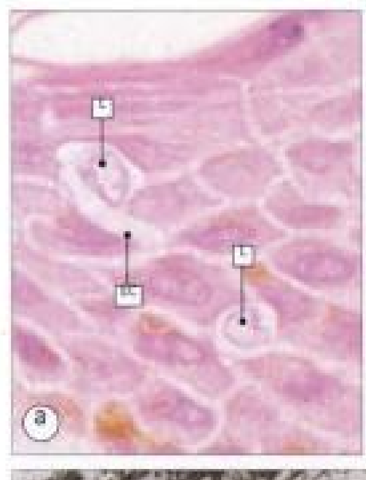
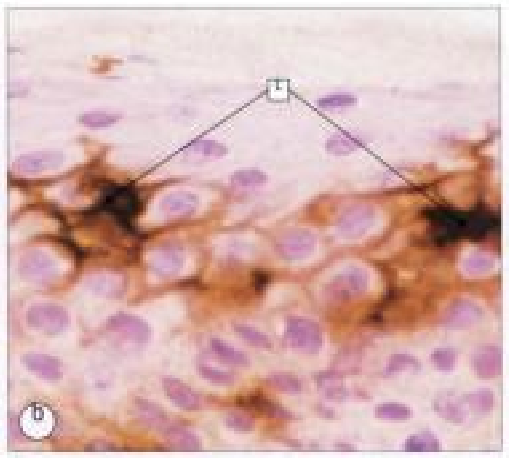
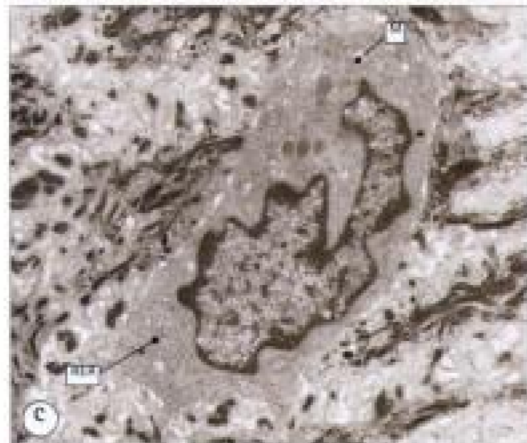




Fig. 18.8 Mélanocyte.
ⓐ Mélanocyte (M), dont le cytoplasme est clair. Dans cette préparation de peau pigmentée, il se distingue aisément des autres cellules basales riches en pigment.
ⓑ En microscopie électronique, on peut voir que les mélanocytes contiennent des prémélanosomes (PM) et des mélanosomes ; leurs expansions cytoplasmiques (EC) s'étendent entre les kératinocytes des couches basales ou à épines.
ⓒ En microscopie électronique à fort grossissement, l'aspect en " barque " des prémélanosomes est caractéristique ; on peut voir leur striation transversale et longitudinale.







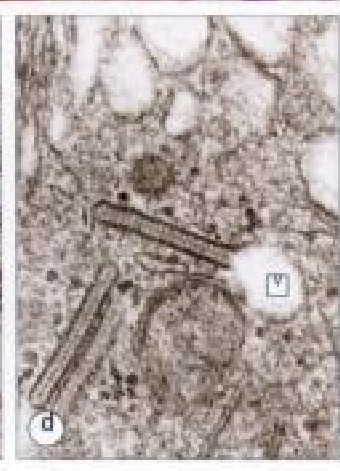


Fig. 18.9 Cellules de Langerhans.
ⓐ Sur les coupes en paraffine ou les coupes en résine colorées à l'H.E., les cellules de Langerhans (L) apparaissent claires, irrégulières, disséminées dans la couche des cellules à épines, avec des noyaux pâles ovalaires ou réniformes, souvent indentés. Leurs nombreuses expansions cytoplasmiques (EC) se distribuent entre les kératinocytes.
ⓑ Les cellules de Langerhans (L) portent les marqueurs CD1 et sont facilement mises en évidence par l'immunoperoxydase.
ⓒ En microscopie électronique, on peut voir que les cellules de Langerhans possèdent un noyau indenté irrégulier, de nombreuses mitochondries (M), des lysosomes et un réticulum endoplasmique rugueux (RER), et qu'elles sont dépourvues de tonofilaments. Les granules de Birbeck ne sont pas discernables à ce grossissement.
ⓓ Deux granules de Birbeck caractéristiques en microscopie électronique à fort grossissement ; l'un possède une vésicule (V) distendue à l'une de ses extrémités.

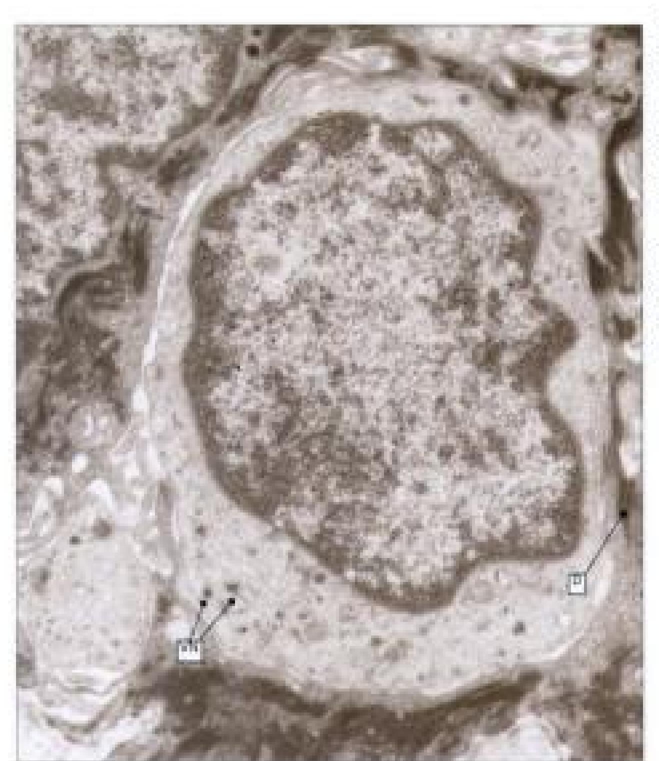


Fig. 18.10 Cellules de Merkel.
Les cellules de Merkel se distinguent des mélanocytes par leur aspect en microscopie électronique (comparer avec la Fig. 18.8b et c). Elles possèdent un noyau irrégulier qui occupe l'essentiel de la cellule, des petites expansions entrant en contact avec des kératinocytes voisins au niveau de rares desmosomes (D), mais pas d'expansion cytoplasmique s'étendant entre les kératinocytes.

Le cytoplasme contient des vésicules neuro-endocrines (VN) arrondies, en particulier à la partie basale des cellules, près des terminaisons nerveuses qui communiquent avec le disque nerveux sous-jacent (non vu ici). Il contient également un volumineux appareil de Golgi, du réticulum endoplasmique lisse et des ribosomes dispersés.

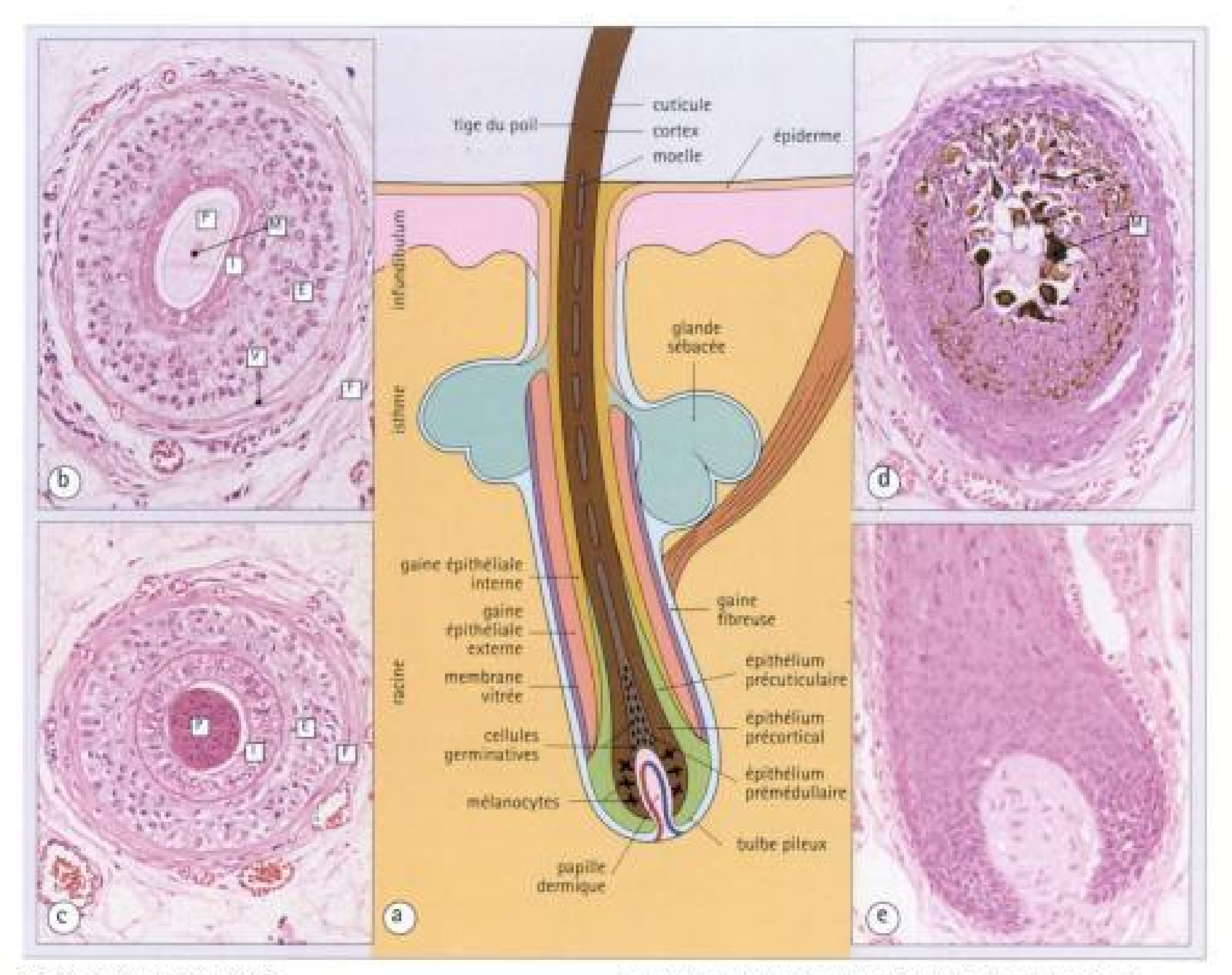


Fig. 18.12 Appareil pilo-sébacé.

ⓐ Architecture générale de l'appareil pilo-sébacé. Le bulbe pileux est composé d'un amas de cellules épithéliales compactes entourant une papille dermique vascularisée et produisant les différents constituants de la tige du poil (c'est-à-dire moelle, cortex et cuticule). Quand le cheveu est brun, de nombreux mélanocytes actifs dans la couche basale du bulbe pileux fournissent de la mélanine aux cellules précorticales ; la moelle et la cuticule ne sont pas pigmentées.

Les cellules externes de l'épithélium du bulbe pileux produisent la gaine épithéliale interne, dont la couche moyenne contient de nombreux granules trichohyalins colorés en rouge.

La gaine épithéliale externe, qui provient d'une invagination de l'épiderme, est bordée en périphérie par une membrane homogène distincte, la membrane vitrée. Celle-ci, qui est une fine couche, plus ou moins distincte, la sépare de la gaine folliculaire fibreuse qui entoure l'ensemble du follicule et les glandes sébacées.

Inséré sur la gaine fibreuse, au niveau ou juste au-dessous des glandes sébacées, se trouve le muscle arrecteur du poil qui s'étend obliquement vers le haut, jusqu'à l'insertion superficielle dans le derme papillaire.

La partie profonde de la tige du poil est constituée de cellules partiellement kératinisées dont les noyaux des cellules progénitrices peuvent encore se discerner, tandis que la partie superficielle est constituée de kératine compacte, acellulaire, non colorée par l'éosine.

ⓑ Coupe transversale d'un follicule pileux, juste au-dessous de l'abouchement des glandes sébacées. La tige du poil (P) est anucléée et composée de kératine dure non colorée ; on peut voir un vestige central de moelle (M). La gaine fibreuse externe (F) et la membrane vitrée (V), autour de la gaine épithéliale externe (E), sont bien constituées, tandis que la gaine épithéliale interne (I) est acellulaire et dégénère.

ⓒ Coupe transversale d'un follicule pileux, juste au-dessus du bulbe pileux. La tige du poil (P) contient des vestiges nucléaires et est très éosinophile. La gaine épithéliale interne (I) contient de nombreux granules éosinophiles de trichohyaline. Notez la gaine épithéliale externe (E) et la gaine fibreuse externe (F).

ⓓ Coupe transversale d'un bulbe pileux montrant des mélanocytes (M) apportant de la mélanine à l'épithélium précortical.

ⓔ Coupe longitudinale d'un bulbe pileux. On ne voit ici aucun mélanocyte actif.

La tige du poil comporte deux ou trois couches de kératine très organisée.

Chaque poil est constitué de trois parties : la moelle interne, le cortex externe et la cuticule superficielle.

- La moelle est inconstante, n'existant pas dans les poils les plus fins ni les poils foetaux (lanugo). Lorsqu'elle existe, elle est composée de couches de cellules polyédriques tassées les unes contre les autres.
- Le cortex est constitué de kératine dense, produite sans incorporation de granules de kératohyaline; il s'agit d'une kératine "dure" dont la composition diffère de celle de la kératine "molle" de la surface épidermique.
- La cuticule consiste en une simple couche de cellules kératinisées aplaties, qui se chevauchent de façon très organisée.

Les tiges des poils contiennent des quantités variables de mélanine, dépendant de l'activité des mélanocytes du bulbe pileux.

Le muscle arrecteur du poil détermine la position du follicule pileux et de la tige du poil.

Un autre composant de l'appareil pilo-sébacé, le muscle arrecteur du poil, est constitué d'une bande mince de muscle lisse qui s'insère d'un côté sur la fine enveloppe fibreuse entourant le follicule pileux, puis se dirige obliquement vers le derme superficiel. Sa contraction verticalise le follicule et la tige, de telle sorte que le poil se redresse.

Les glandes sébacées se développent par évagination latérale de la gaine épithéliale externe.

Les glandes sébacées sécrètent un mélange de lipides appelé sébum. Inactives jusqu'à la puberté, elles augmentent ensuite de taille et deviennent sécrétoires.

Les glandes sébacées, alvéolaires, sont constituées de volumineuses cellules polyédriques claires, et contiennent de nombreuses gouttelettes lipidiques et de petits noyaux sombres en position centrale. Il existe une simple couche de cellules basales entre la membrane basale de chaque alvéole et la masse centrale de cellules. Ces glandes s'abouchent au niveau de la moitié ou du tiers externe du follicule par de courts canaux bordés d'un épithélium pavimenteux stratifié dans lequel on retrouve les mêmes couches que dans l'épiderme.

Le sébum est un mélange de lipides et de cires complexes variées.

Le sébum est produit par une nécrose des cellules glandulaires, qui libèrent alors leur contenu lipidique dans les canaux (Fig. 18.13), puis dans l'espace situé entre la tige du poil et la gaine épithéliale externe. En effet, au-delà de l'abouchement des canaux excréteurs des glandes sébacées, la gaine épithéliale interne s'efface pour laisser un espace permettant l'évacuation des sécrétions. Ce type de sécrétion est appelé holocrine (voir Fig. 3.24).

Le nombre, la taille et l'activité des glandes sébacées varient selon le site cutané.

Particulièrement nombreuses au niveau de la face, du cuir chevelu, des oreilles, des narines, de la vulve et de l'anus, elles sont absentes au niveau des paumes et des plantes.

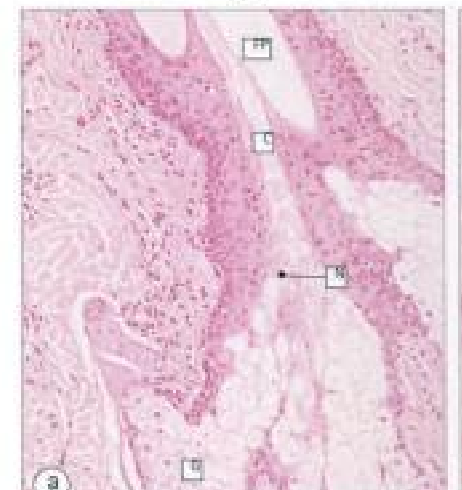
Dans certaines régions du corps, les glandes sébacées ne se drainent pas dans des follicules pileux mais s'ouvrent directement à la surface de l'épiderme. On les retrouve au niveau :

- des petites lèvres vulvaires (voir page 327) ;
- de la peau de l'aréole, autour du mamelon, où elles constituent les tubercules de Montgomery (voir page 370) ;
- des paupières, où elles constituent les glandes de Meibomius (voir page 394) ;
- des lèvres et de la muqueuse buccale (taches de Fordyce).

GLANDES ET CANAUX SUDORIPARES ECCRINES

Les glandes sudoripares eccrines produisent la sueur sous le contrôle du système nerveux autonome.

La sueur, solution aqueuse hypotonique, à pH neutre ou faiblement acide, contient différents ions, en particulier des ions sodium, potassium et chlore.



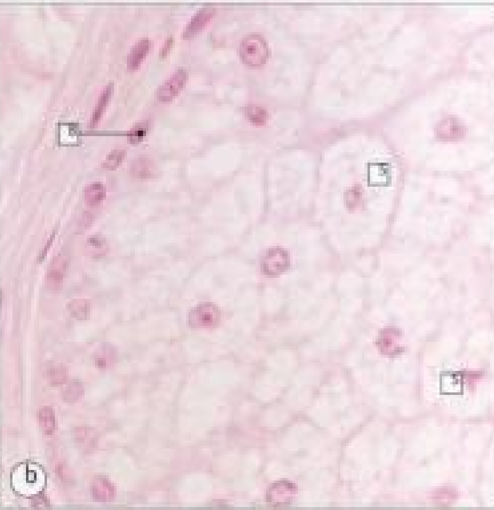


Fig. 18.13 Glande sébacée.
ⓐ Glande sébacée (G) s'ouvrant par un canal étroit (C) dans le follicule pileux (FP). Le sébum est constitué par la nécrose (N) des cellules chargées de lipides de la glande.
ⓑ Glande sébacée à un plus fort grossissement, montrant la couche simple de cellules basales (B) cubiques ou aplaties et les volumineuses cellules sébacées (S) distendues par des gouttelettes lipidiques.

Les glandes et canaux sudoripares eccrines sont disséminés sur l'ensemble de la peau.

Ils sont particulièrement abondants sur le front, le cuir chevelu, les aisselles, les paumes et les plantes. Ils sont formés à partir d'invaginations de l'épiderme, vers 16 semaines de vie intra-utérine.

Le constituant glandulaire sécrétoire, situé près de la jonction dermo-hypodermique, communique avec l'extérieur par l'intermédiaire d'un canal. Le canal est d'abord contourné près de la glande, puis devient rectiligne lorsqu'il remonte vers la jonction dermo-épidermique. Au sein de l'épiderme, le canal redevient contourné; ce phénomène est plus marqué dans les épidermes épais, par exemple au niveau des plantes (voir Fig. 18.20).

La paroi des glandes sudoripares eccrines est constituée de deux couches de cellules, une couche interne de cellules sécrétoires et une couche externe aplatie de cellules myoépithéliales reposant sur une membrane basale, parfois épaisse. Les canaux dermiques comportent deux couches de cellules cubiques sombres entourant une lumière bien visible, dont la surface est souvent très éosinophile (Fig. 18.14).

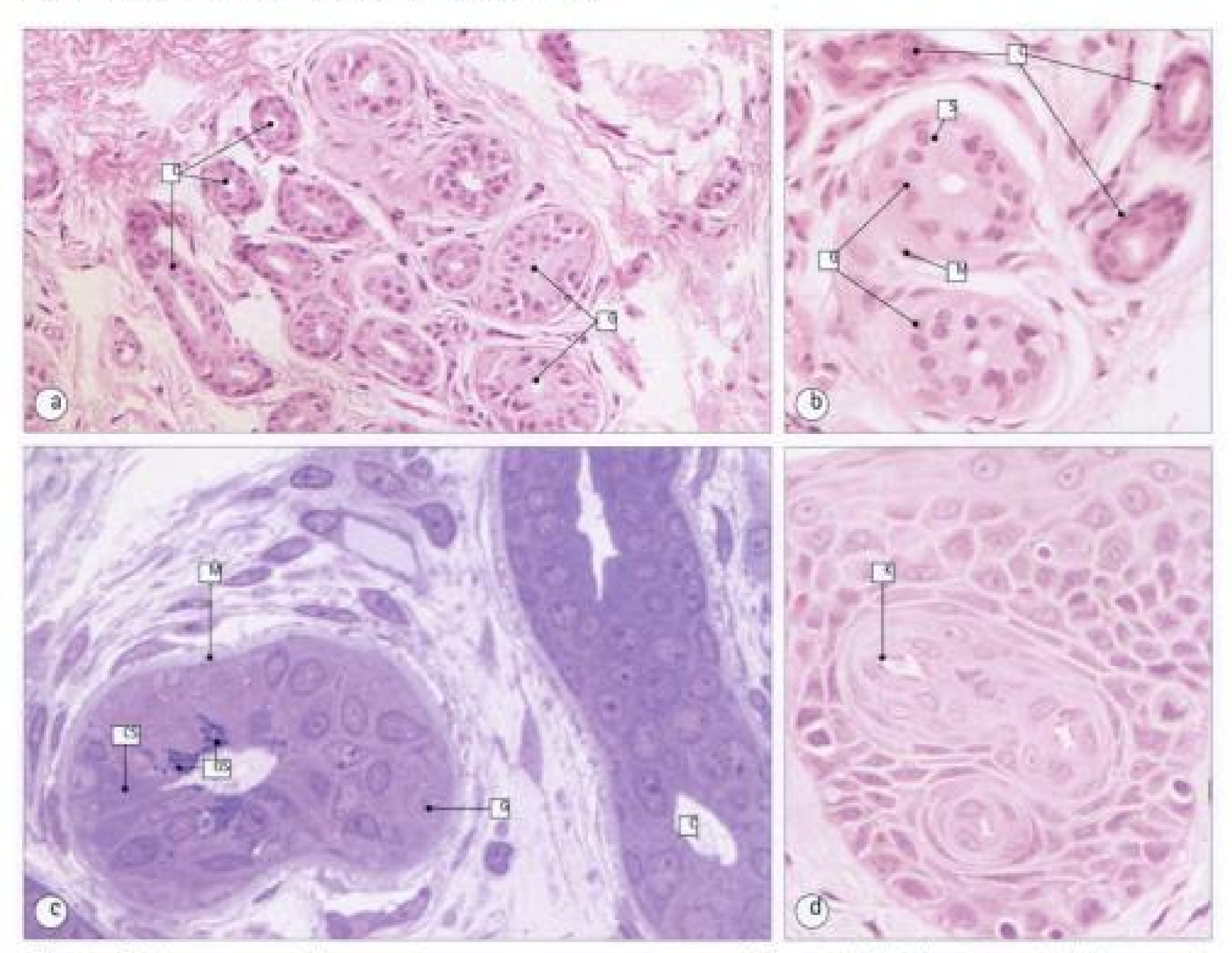


Fig. 18.14 Glandes et canaux sudoripares exocrines.

ⓐ Glandes (G) et canaux (C) eccrines dans le derme profond, à faible grossissement.

ⓑ A fort grossissement, on peut voir que les glandes (G) sont composées de cellules sécrétoires (S) au cytoplasme pâle, avec une couche externe de cellules myoépithéliales (M) peu visible. Les canaux (C) possèdent une double couche mieux définie de cellules sombres.

ⓒ Coupe semi-fine en résine, colorée au bleu de toluidine, montrant que la glande (G) est composée d'une part de volumineuses cellules pâles riches en glycogène, dont certaines contiennent des granules sécrétoires (GS) sombres, d'autre part de cellules sombres (CS), plus rares, sécrétant des sialomucines. Les glandes exocrines sont entourées d'une membrane amorphe épaisse (M) et leurs canaux (C) sont bordés à l'intérieur d'une cuticule épaisse, composée de microvillosités recouvertes d'un glycocalyx amorphe.

ⓓ Portion intra-épidermique d'un canal eccrine spiralé et parfois appelé acrosyringium. Il existe une couche de kératinocytes bordant la lumière et deux ou trois couches de cellules externes. Les kératinocytes forment de petits granules de kératohyaline (K) et se kératinisent lorsqu'ils émergent de la couche granuleuse de l'épiderme.

Le trajet spiralé se continue au travers de la couche de kératine, et se voit d'autant mieux que l'épiderme est épais.

GLANDES APOCRINES

Les glandes apocrines produisent une sécrétion visqueuse discrètement lactescente.

Des stimulations extérieures comme la peur, l'excitation sexuelle, etc., stimulent la sécrétion des glandes apocrines dont la fonction est inconnue chez l'homme. Des glandes analogues, qui produisent une sécrétion odorante chez certains mammifères, sont responsables du marquage territorial et de l'attraction sexuelle.

Les glandes apocrines, extensions épidermiques profondes, sont relativement peu nombreuses chez l'homme mais bien développées chez d'autres mammifères. Petites et rudimentaires chez l'enfant, elles sont plus volumineuses et ne deviennent probablement fonctionnelles qu'après la puberté.

Chez l'homme, les glandes apocrines se localisent surtout dans la région périnéale, autour de l'anus et des organes génitaux, et au niveau des aisselles. Des glandes apocrines particulières sont situées au niveau des paupières (**glandes de Moll**), dans la région aréolaire autour du mamelon, et dans les conduits auditifs externes où elles constituent les **glandes cérumineuses** responsables de la production du cérumen.

Les glandes apocrines sont constituées :

- d'une unité glandulaire sécrétoire située, comme celle des glandes eccrines, dans la partie profonde du derme ou à la jonction dermo-hypodermique ;
- d'un canal plus ou moins rectiligne, qui s'ouvre dans un follicule pilo-sébacé près de la surface cutanée, habituellement au-dessus de l'abouchement du canal sébacé.

L'unité sécrétoire d'une glande apocrine comporte une couche interne de cellules épithéliales cubiques et une couche externe de cellules aplaties discontinues, entourées par une membrane basale. Sa lumière est volumineuse (Fig. 18.15). Son canal ressemble à un canal eccrine (voir Fig. 18.14), avec une double couche de cellules cubiques.

DERME

Le derme est le tissu de soutien sur lequel repose l'épiderme.

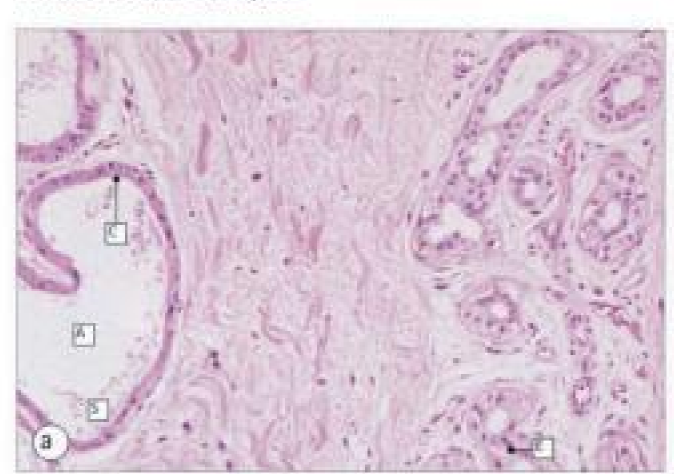
Le derme contient les annexes cutanées, le réseau vasculaire, le réseau nerveux et le système lymphatique. Il est constitué :

- de fibroblastes, de fibrocytes et de leurs produits de sécrétion extracellulaires (voir page 57) ;
- de fibres de collagène et d'élastine ;
- d'une matrice riche en glycosaminoglycanes ;
- de vaisseaux sanguins et de nerfs ;
- de rares macrophages, lymphocytes et mastocytes.

Deux zones différentes peuvent habituellement être distinguées dans le derme : le derme papillaire, fin, proche de la jonction dermo-épidermique, et le derme réticulaire, plus épais, situé entre le derme papillaire et le tissu adipeux sous-cutané.

Le **derme papillaire**, plus pâle que le derme réticulaire, contient moins de fibres de collagène et d'élastine mais plus de matrice extracellulaire. Les fines fibres de collagène et d'élastine sont organisées de façon plus irrégulière, de nombreuses fibres étant perpendiculaires à la surface cutanée. Le derme papillaire contient de petits vaisseaux sanguins de type capillaire et de fins rameaux et terminaisons nerveux (Fig. 18.16).

Le **derme réticulaire** forme l'essentiel du derme. Il est constitué de volumineuses bandes de collagène dense entre lesquelles s'interposent de longues fibres fines d'élastine qui sont habituellement parallèles à la surface cutanée. Ce tissu contient les vaisseaux sanguins, les lymphatiques et les nerfs de la peau.



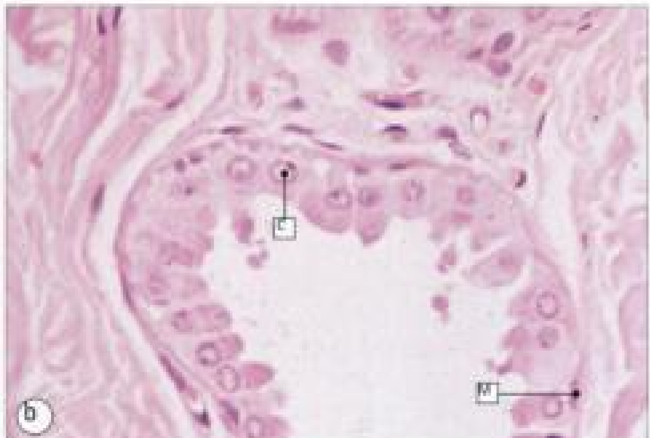
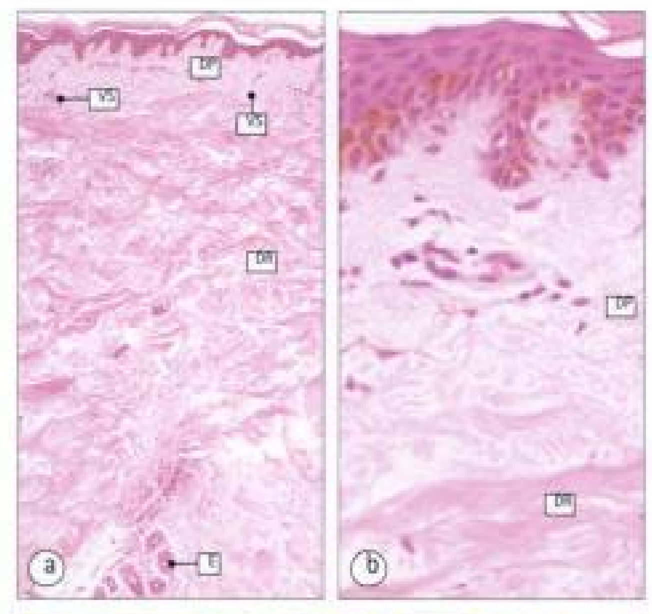


Fig. 18.15 Glande apocrine.
ⓐ Fragment d'une glande apocrine (A) en sécrétion active au niveau de la peau du creux axillaire, comparée à un fragment de glande eccrine (E). La glande apocrine possède une couche interne de cellules épithéliales cubiques (C), avec un cytoplasme très éosinophile et une couche externe discontinue de cellules aplaties, sans doute myoépithéliales. Elle est entourée d'une membrane basale très éosinophile. La lumière est volumineuse et contient un produit de sécrétion (S) faiblement rosé.
ⓑ Observées à plus fort grossissement, les cellules éosinophiles de bordure sont grossièrement cubiques (C); la lumière est irrégulière du fait du processus sécrétoire, au cours duquel des fragments de cytoplasme contenant la sécrétion sont libérés dans la lumière. Il y a des cellules myoépithéliales (M) mais difficilement visibles.



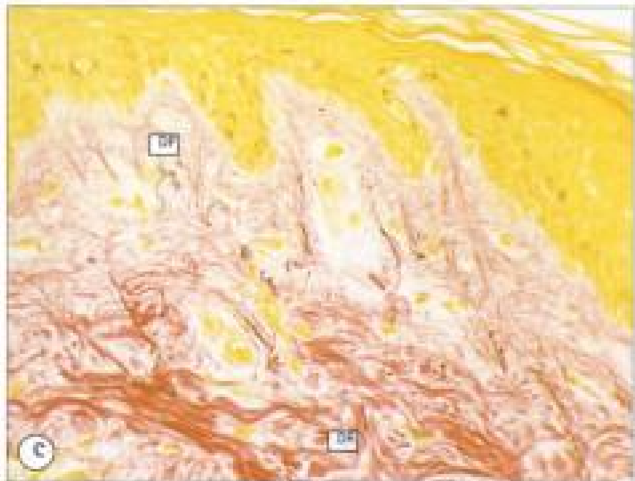


Fig. 18.16 Derme.

ⓐ Derme coloré à l'H.E. à faible grossissement. Il est éosinophile, du fait de sa richesse en fibres de collagène ; le derme papillaire (DP), qui en contient un nombre moindre, est plus pâle. On peut voir une unité exocrine (E) à la partie profonde du derme réticulaire (DR). Notez la richesse en petits vaisseaux sanguins (VS), à la jonction entre derme papillaire et derme réticulaire dense.

ⓑ À plus fort grossissement, on peut différencier le derme papillaire (DP) lâche, faiblement coloré, et le derme réticulaire (DR), plus dense.

ⓒ Coupe du derme superficiel colorée par la technique de Van Gieson pour les fibres élastiques, mettant en évidence les fibres élastiques (noir) et les fibres de collagène (rouge). Cette coloration permet de différencier le derme papillaire (DP), où les fibres de collagène et d'élastine sont fines et à disposition verticale, du derme réticulaire (DR) dont les fibres, plus épaisses et plus grossières, sont surtout longitudinales.

Le derme renferme deux plexus vasculaires.

Le réseau vasculaire sanguin principal de la peau est situé dans le derme et naît de vaisseaux plus volumineux situés dans la graisse sous-cutanée. On peut identifier deux plexus principaux dans le derme réticulaire (voir Fig. 18.1) :

- un plexus vasculaire profond, près de la jonction avec l'hypoderme ;
- un plexus vasculaire superficiel, près de la jonction avec le derme papillaire.

Des anses de petits vaisseaux provenant du plexus vasculaire superficiel montent vers le derme papillaire, donnant de petits capillaires près de la membrane basale épidermique. Aucun vaisseau sanguin ne pénètre dans l'épiderme.

Le derme contient de nombreuses anastomoses artério-veineuses comprenant des shunts très spécialisés (**glomus**), situés principalement au niveau de la pulpe des doigts. La régulation du débit sanguin dans le derme est essentielle à la thermorégulation.

Les annexes cutanées sont vascularisées par des branches des vaisseaux reliant les plexus vasculaires superficiel et profond.

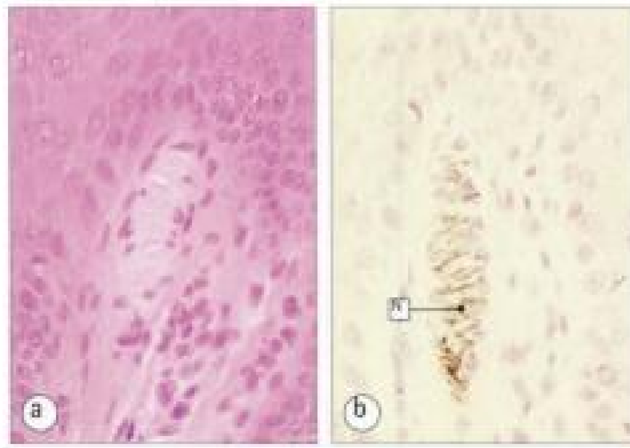
Le derme contient de nombreux nerfs et terminaisons nerveuses.

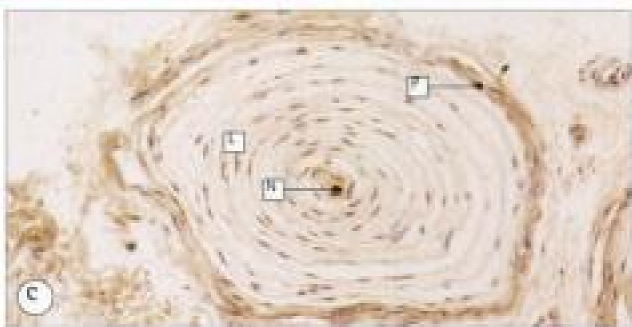
Le réseau nerveux cutané est situé dans le derme et comprend :

- un important réseau amyélinique provenant du système nerveux végétatif, qui contrôle les annexes cutanées et les débits vasculaires ;
- un système afférent myélinisé et amyélinique, appartenant au système nerveux sensitif.

La détection des sensations cutanées fait intervenir de nombreuses terminaisons nerveuses spécialisées ou non (Fig. 18.17) :

- les **terminaisons nerveuses libres** (myélinisées et non myélinisées) sont nombreuses et sont sensibles à la douleur (et sa variante mineure, la démangeaison) et à la température ;
- les **corpuscules de Pacini**, qui sont des terminaisons nerveuses encapsulées caractéristiques, sont sensibles à la pression et éventuellement aux vibrations ; ils sont habituellement situés dans le derme profond ou dans le tissu sous-cutané des paumes et des plantes ;
- les **corpuscules de Meissner**, qui sont des terminaisons nerveuses structurées au sein des papilles dermiques, sont plus nombreux au niveau des pieds et des mains, et sont sensibles au toucher ;
- les **cellules de Merkel** et leurs connexions nerveuses (voir Fig. 18.11) sont des récepteurs tactiles d'adaptation lente.





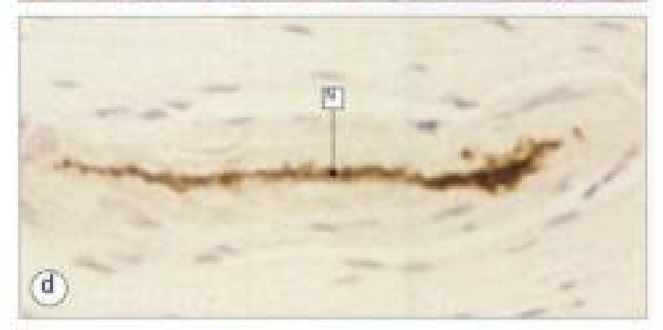


Fig. 18.17 Principales terminaisons nerveuses cutanées.

ⓐ Coupe de peau colorée à l'H.E., montrant un corpuscule de Meissner, qui est une formation ovale allongée. Les corpuscules de Meissner sont disposés verticalement dans les papilles dermiques de la peau glabre (face palmaire des doigts, plantaire des orteils, lèvres et mamelons, en particulier). Les corpuscules de Meissner sont constitués de cellules disposées en spirale et entourées d'une fine capsule fibreuse. Sur les préparations à l'H.E., les cellules les mieux visibles sont des cellules de Schwann aplaties (voir page 83), les fibres nerveuses n'étant pas visibles avec cette coloration.

ⓑ Corpuscule de Meissner traité par une méthode à l'immunoperoxydase pour une protéine neurofilamentaire, mettant en évidence les fibres nerveuses (N) disposées en spirale.

ⓒ Corpuscule de Pacini situé dans l'hypoderme de l'extrémité d'un doigt, et mis en évidence par une technique à l'immunoperoxydase pour une protéine neurofilamentaire. Il s'agit d'une volumineuse structure lamellaire, avec un noyau central (fibre nerveuse, N), entouré de lamelles à disposition concentrique (L) qui sont des cellules de Schwann séparées les unes des autres par des espaces liquidiens. Les lamelles sont plus entassées en périphérie, où elles forment une pseudo-capsule dense (P).

ⓓ Corpuscule de Pacini en coupe transversale, traité par une méthode à l'immunoperoxydase pour une protéine neurofilamentaire, afin de montrer la fibre nerveuse à disposition centrale (N).

HYPODERME (OU TISSU SOUS-CUTANÉ)

L'hypoderme est en grande partie constitué de tissu adipeux.

Le tissu adipeux de l'hypoderme est cloisonné par des septa fibreux, et contient les principaux vaisseaux sanguins et nerfs destinés au derme sus-jacent (Fig. 18.18). Il agit comme un isolant thermique, comme une réserve de nutriments et absorbe les chocs.

L'hypoderme peut contenir des extensions de structures cutanées, par exemple :

- la partie profonde de longs follicules pileux dans le cuir chevelu ;
- quelques glandes apocrines et eccrines.



Fig. 18.18 Hypoderme ou tissu sous-cutané.

Hypoderme du cuir chevelu. Il est composé principalement de tissu adipeux (A) dans lequel s'intercalent des bandes denses de tissu fibrocollagène (F) à disposition verticale. Dans cet exemple, les septa fibreux s'étendent sur toute l'épaisseur du tissu sous-cutané pour rejoindre la couche fibreuse dense (FD) recouvrant le périoste du crâne sous-jacent.
L'hypoderme héberge les principaux vaisseaux sanguins (VS) qui vascularisent le derme.

VARIATIONS RÉGIONALES DE LA PEAU

Il existe d'importantes variations structurales de la peau selon la région corporelle considérée.

La plus grande partie de la peau recouvrant l'organisme est protégée par les vêtements; elle n'est ni excessivement traumatisée, ni particulièrement spécialisée. Ainsi la peau du dos, de l'abdomen, des cuisses et des bras (Fig. 18.19) possède :

- un épiderme fin ne produisant que de petites quantités de kératine faiblement tassée ;
- des crêtes peu développées ;
- de rares follicules pileux avec des poils fins (chez l'homme toutefois, les follicules sont plus volumineux et les poils plus grossiers que chez la femme) ;
- un nombre variable de glandes eccrines.

PLANTES

Contrairement à la peau du dos, de l'abdomen, des cuisses et des bras, la peau des plantes (Fig. 18.20) doit résister à des traumatismes répétés et possède :

- un épiderme épais recouvert d'une épaisse couche de kératine compacte ;
- des crêtes bien développées qui préviennent le décollement épidermique que pourraient provoquer les forces de cisaillement ;
- de nombreuses glandes et canaux eccrines ;
- mais ne comporte pas de follicules pileux.

CUIR CHEVELU

L'aspect caractéristique du cuir chevelu est lié à la présence de nombreux follicules pileux entassés les uns contre les autres avec leurs glandes sébacées annexes (Fig. 18.21). Les follicules ont une orientation plus ou moins oblique, et les cheveux qui leur correspondent sont plus ou moins frisés. Plus l'inclinaison est grande, plus les cheveux sont frisés.

PULPE DES DOIGTS

La pulpe des doigts présente deux modifications structurales qui permettent d'une part de minimiser l'effet des forces de cisaillement, d'autre part de jouer un rôle sensoriel tactile (Fig. 18.22). Ainsi, la peau se caractérise dans cette région par :

- un épiderme épais avec une épaisse couche compacte de kératine de protection ;
- des crêtes bien développées ;
- de nombreux corpuscules de Meissner disséminés au sein des papilles dermiques (voir Fig. 18.17) ;
- des corpuscules de Pacini dans le derme et l'hypoderme (voir Fig. 18.17) ;
- des shunts artério-veineux spécialisés (glomus) ;
- de nombreux canaux et glandes eccrines.

AISSELLES ET CREUX INGUINAUX

La peau des régions axillaires et inguinales est comparable, sans doute du fait de l'origine quadrupède de notre espèce. Ses caractères principaux sont :

- l'abondance de glandes apocrines ;
- de nombreux follicules pileux obliques ;
- de nombreuses glandes eccrines ;
- un épiderme fin (Fig. 18.23).



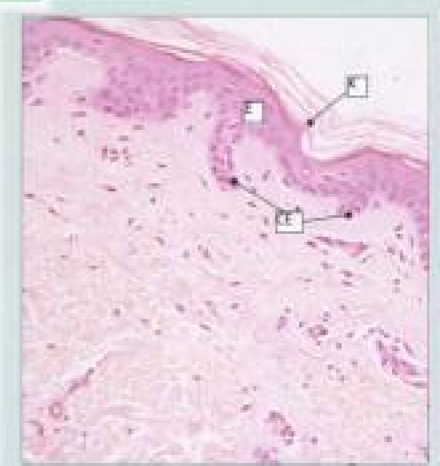


Fig. 18.19 Peau fine.
Couches minces épidermique (E) et de kératine (K) d'une peau fine, contenant des crêtes épidermiques (CE) peu développées, quelques rares follicules pileux et un nombre variable de glandes eccrines.



Fig. 18.20 Peau épaisse plantaire.
Epaisses couches épidermique (E) et de kératine (K) d'une peau épaisse. Les crêtes épidermiques (CE) sont bien développées, et les glandes et canaux eccrines (GE) sont nombreux.

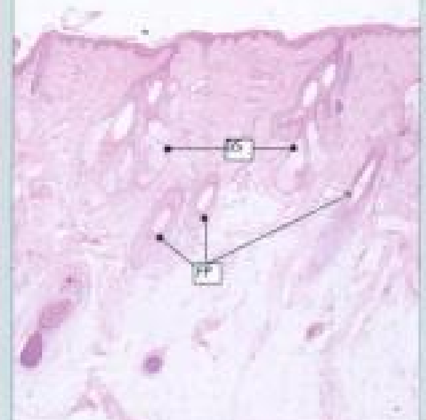


Fig. 18.21 Cuir chevelu.
Unités pilo-sébacées du cuir chevelu, tassées les unes contre les autres. Notez les glandes sébacées (GS) et les follicules pileux (FP).

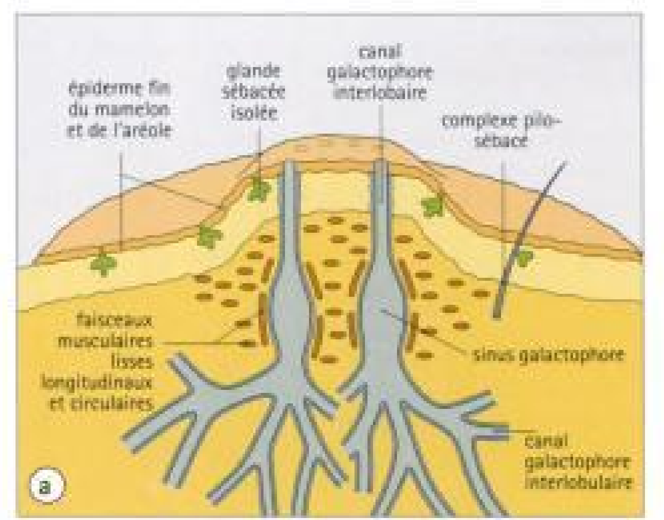


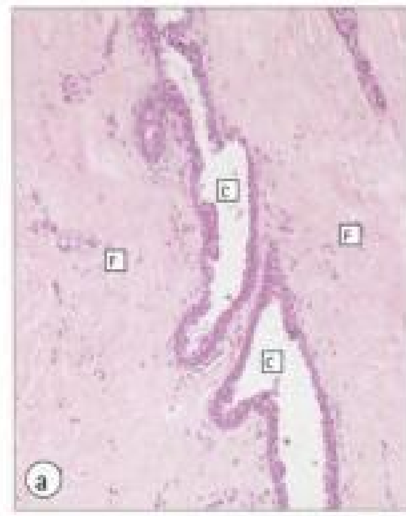




Fig. 18.24 Mamelon.
ⓐ Il existe, à la surface du mamelon, 12 à 20 orifices disposés de façon circonférentielle, chacun étant bordé d'un épithélium pavimenteux stratifié kératinisant. Dans la glande mammaire au repos, c'est-à-dire en dehors de la grossesse et de l'allaitement, ils sont habituellement comblés de kératine. Chaque orifice correspond à l'abouchement d'un **canal galactophore interlobaire**, bordé d'un épithélium bistratifié, la couche externe étant constituée de cellules myoépithéliales.

Chaque canal galactophore interlobaire reçoit les volumineux canaux galactophores interlobulaires et il existe, peu après leur abouchement, une dilatation, le **sinus galactophore**.

Le tissu de soutien est fibro-adipeux et contient de nombreux faisceaux musculaires lisses longitudinaux et circulaires.
ⓑ Canal galactophore (G) du mamelon, avec son enveloppe de tissu fibreux (F) et son muscle lisse (M) circulaire et longitudinal.
ⓒ Coupe d'un sinus galactophore (S), juste au-dessous du mamelon. Le sinus contient un liquide homogène riche en protéines (LP) et est entouré de tissu fibreux (F) et de muscle (M).



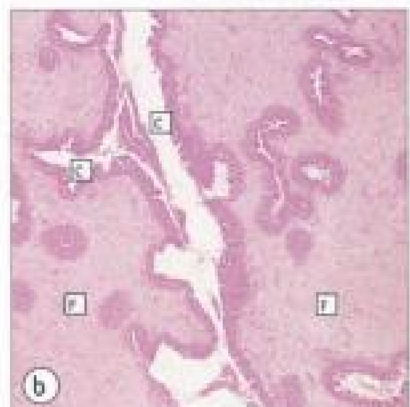


Fig. 18.25
Développement de la glande mammaire.
ⓐ Tissu mammaire chez une enfant de quatre mois. Seul un sytème de canaux mammaires (C) est visible, se divisant à peine au sein d'un tissu fibreux dense (F).
ⓑ Tissu mammaire d'une fillette de 11 ans, au début de la puberté. Le système canalaire (C) commence à proliférer et à se diviser, tandis que le volume du tissu de soutien fibreux (F) augmente.



GYNÉCOMASTIE

Le développement excessif de la glande mammaire chez l'homme (Fig. 18.26), appelé gynécomastie, provient d'une hypersécrétion d'oestrogènes, soit endogène (à la puberté par exemple), soit exogène (traitement au stilboestrol pour cancer prostatique par exemple).



Fig. 18.26 Gynécomastie.
La gynécomastie se caractérise d'une part par la prolifération et la division des canaux mammaires, qui ont souvent tendance à se dilater (C), d'autre part par une augmentation du tissu fibreux péricanalaire (F).

SYSTÈME DES LOBULES ET DES CANAUX MAMMAIRES

Chaque lobe mammaire contient un système de canaux ramifiés qui pénètrent en profondeur dans le tissu de soutien.

Chaque canal est bordé par un épithélium cubique ou cylindrique, avec une couche superficielle continue de cellules épithéliales au noyau ovale et une couche profonde discontinue de cellules myoépithéliales au cytoplasme clair.

Chaque canal est entouré par un tissu de soutien lâche contenant un riche réseau capillaire. L'environnement immédiat de la plupart des canaux, en dehors des fines branches périphériques, est riche en fibres élastiques.

Le système canalaire se termine dans un lobule mammaire ovoïde.

Les canaux interlobulaires se terminent par des groupes de canaux borgnes (canaux intralobulaires), chaque groupe constituant un lobule mammaire, de forme ovoïde.

Les canaux intralobulaires sont situés dans un tissu de soutien lâche, riche en capillaires et contenant quelques lymphocytes, des macrophages et des mastocytes (tissu palléal). Ce tissu est entouré par un tissu de soutien plus dense mêlé de tissu adipeux (Fig. 18.27).

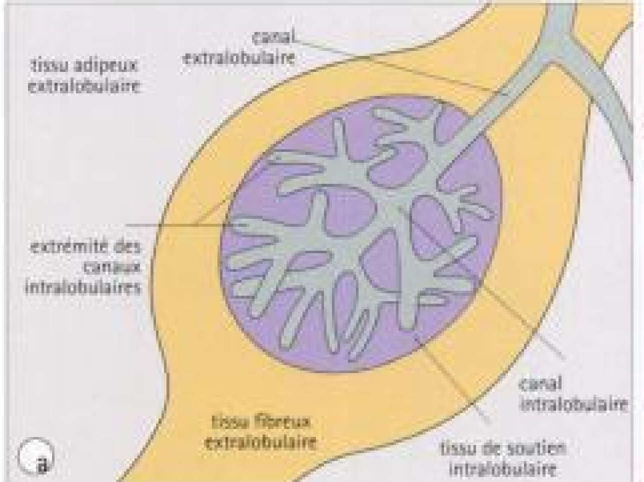
Modifications de la glande mammaire pendant la grossesse.

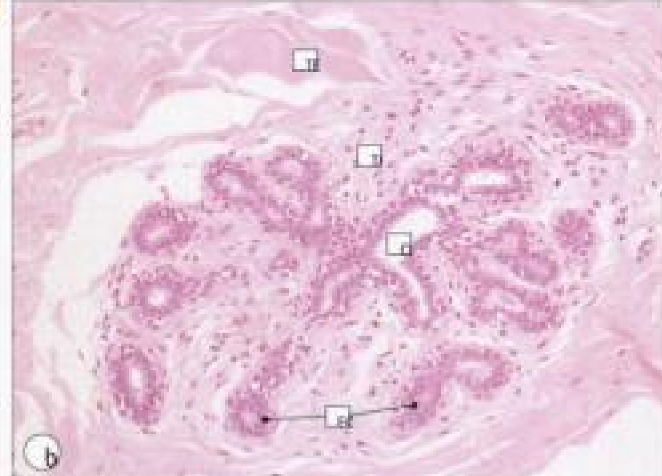
La structure du sein se modifie précocement au cours de la grossesse.

La vascularisation et la pigmentation du mamelon et de l'aréole augmentent, tandis que les lobules mammaires grossissent par hyperplasie des canaux terminaux.

Dès le second trimestre de grossesse, une sécrétion apparaît au sein des canaux terminaux hyperplasiques et s'accumule; elle devient importante au troisième trimestre (Fig. 18.28).

Parallèlement au développement des lobules, il y a hypertrophie du tissu de soutien lâche lobulaire et augmentation du nombre de cellules inflammatoires. Pendant l'allaitement, les lobules hyperplasiques sont distendus par leur sécrétion protéique riche en lipides (lait).





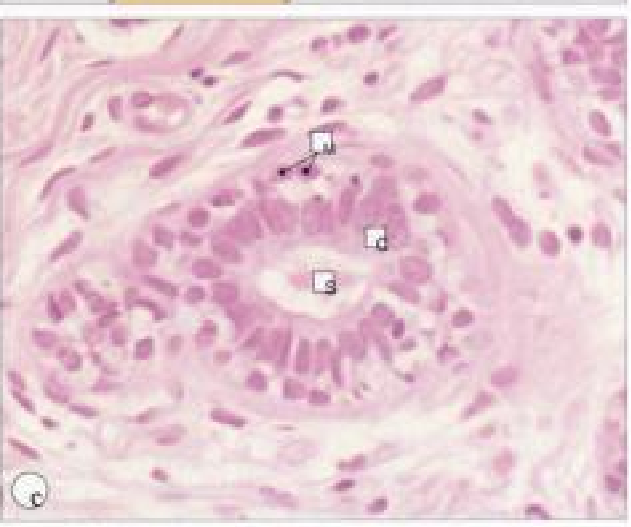


Fig. 18.27 Lobule mammaire.
ⓐ Lobule mammaire constitué d'un groupe de canaux terminaux borgnes avec des canaux de drainage (canaux terminaux intralobulaires et extralobulaires). Certains lobules sont situés dans le tissu fibreux dense du sein, d'autres dans du tissu adipeux.
ⓑ Lobule mammaire typique situé dans du tissu de soutien. Notez la différence entre le tissu de soutien intralobulaire (TI) et extralobulaire (TE). Dans le lobule au repos, l'épithélium des extrémités canalaires (EC) est identique à celui des canaux intralobulaires (CI). Le canal extralobulaire drainant le lobule n'est pas visible ici.
ⓒ Épithélium des canaux terminaux intralobulaires à fort grossissement. Il est constitué de deux couches : la couche interne a un aspect cubique ou cylindrique bas (C), tandis que la couche externe est constituée de cellules myoépithéliales (M) bien visibles.
Notez la petite quantité de sécrétion (S) dans la lumière du canal, résultant d'une sécrétion hormonale au cours du cycle menstruel.

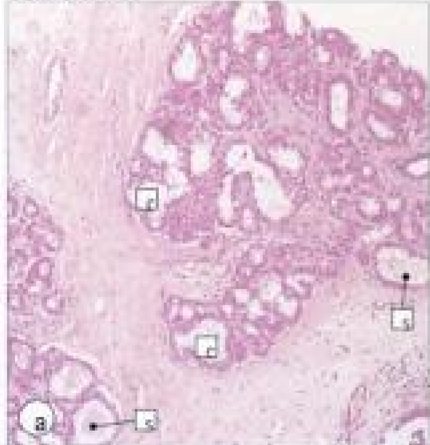


GLANDE MAMMAIRE

- l'unité fonctionnelle de la glande mammaire est le lobule entouré d'un tissu de soutien spécialisé
- l'épithélium lobulaire est sensible aux stimulations hormonales et prolifère au cours de la grossesse
- des cellules myoépithéliales entourent chaque lobule et permettent l'expulsion du lait sécrété
- le lait est transporté le long du système canalaire jusqu'au mamelon

Le fonctionnement de la glande mammaire est maximal au cours de la grossesse et de l'allaitement. Au cours de la grossesse, la maturation fonctionnelle de la glande mammaire est sous la dépendance d'hormones hypophysaires et ovariennes, sécrétées en quantité importante pendant la durée de la grossesse et de l'allaitement.

Lors du sevrage, la glande mammaire retrouve en quelques mois son état de repos, après une involution progressive. Les cellules luminales reprennent leur taille initiale et leurs vacuolisations cytoplasmiques disparaissent, tandis que le tissu de soutien lobulaire régresse pour retrouver la taille qu'il avait avant la grossesse.



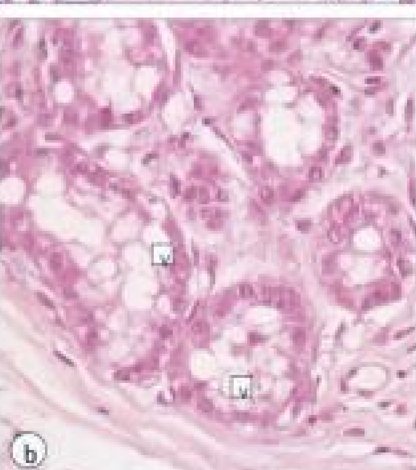


Fig. 18.28 Glande mammaire pendant la grossesse. ⓐ Lobules mammaires hyperplasiques au cours de la grossesse. Les extrémités des canaux intralobulaires (C) augmentent en taille et en complexité, formant des alvéoles dont la lumière est distendue par le produit de sécrétion (S) de l'épithélium de bordure. ⓑ Vacuoles (V) claires contenant une sécrétion riche en lipides à la face luminale de l'épithélium bordant les alvéoles.

Après une grossesse, une augmentation du nombre de fibres de collagène dans le tissu de soutien lobulaire est possible, ce qui peut comprimer les lobules mammaires et provoquer une dilatation kystique de certains canaux.



RÉCEPTEURS HORMONAUX DE LA GLANDE MAMMAIRE

Les hormones stéroïdes ne peuvent agir que sur des cellules exprimant des récepteurs spécifiques à leur surface; ces récepteurs sont des molécules protéiques qui se lient à l'hormone et transmettent un signal stéroïde qui modifie l'activité des gènes au niveau du noyau. Le fonctionnement de la glande mammaire est sous la dépendance d'hormones stéroïdes, oestrogènes et progestérone, et des récepteurs des deux types sont présents dans l'épithélium mammaire, notamment au niveau des canaux terminaux intralobulaires (Fig. 18.29).

Dans le cancer du sein, la persistance des récepteurs aux oestrogènes ou à la progestérone dans les cellules tumorales témoigne d'une sensibilité à l'hormonothérapie, particulièrement aux anti-oestrogènes.



Fig 18.29 Récepteurs aux oestrogènes dans un épithélium lobulaire.
Cette microphotographie montre un marquage brun des noyaux de l'épithélium lobulaire, par une coloration immunocytochimique, indiquant la présence de récepteurs aux oestrogènes.



MASTOSE

L'exposition répétée des lobules mammaires aux sécrétions variables d'oestrogènes et de progestérone au cours de nombreux cycles menstruels peut provoquer une hypertrophie de divers constituants mammaires et modifier l'architecture normale du sein. Les modifications habituelles sont :

- une augmentation du nombre des canaux et une modification de leur structure (adénomatose) ;
- une augmentation du tissu palléal de soutien (fibrose) ;
- une dilatation des canaux mammaires les plus volumineux.

De telles modifications sont plus sévères chez la multipare et font apparaître des nodules dans le parenchyme mammaire, avec parfois formation de kystes (Fig. 18.30). C'est l'affection du sein la plus fréquente, appelée **mastose, hyperplasie mammaire bénigne** ou **maladie fibrokystique du sein**.

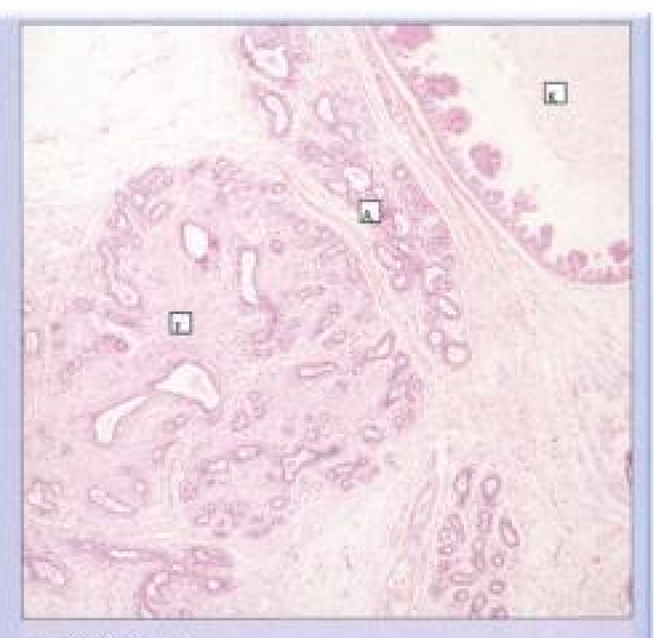


Fig. 18.30 **Mastose.**
Mastose associant fibrose (F), adénomatose (A) et formation de kystes (K).



CANCER DU SEIN

Les constituants épithéliaux des canaux galactophores de grand et de petit calibre et des unités lobulaires peuvent subir une transformation cancéreuse, pour faire apparaître l'un des principaux cancers de la femme, le cancer du sein. Les cancers provenant des unités lobulaires sont appelés carcinomes lobulaires, et ceux provenant des canaux galactophores, carcinomes canalaires.

La glande mammaire est riche en petits vaisseaux sanguins et lymphatiques, ce qui facilite la dissémination cancéreuse, assombrissant souvent le pronostic.

- La dissémination lymphatique se fait habituellement vers le groupe ganglionnaire axillaire homolatéral (métastases ganglionnaires) (voir Fig. 8.13).
- La dissémination par voie sanguine, habituellement plus tardive, se fait vers de nombreux organes, et tout particulièrement les poumons et les os.

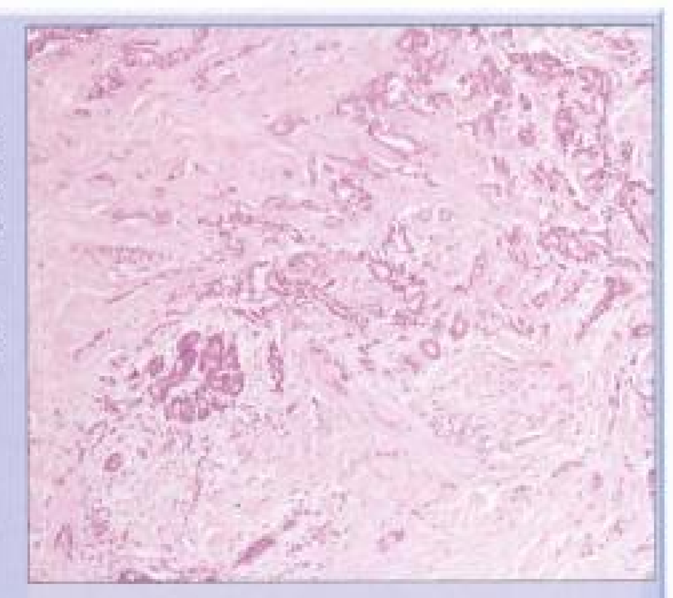
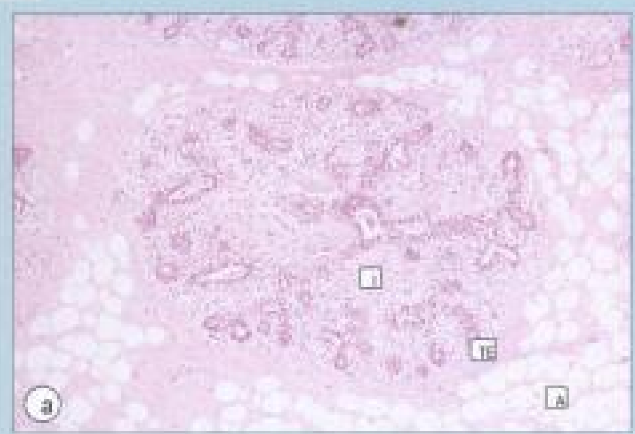


Fig. 18.31 **Cancer du sein.**
Cancer du sein typique provenant des canaux mammaires. Les cellules envahissent le tissu fibro-adipeux de voisinage (cancer infiltrant).





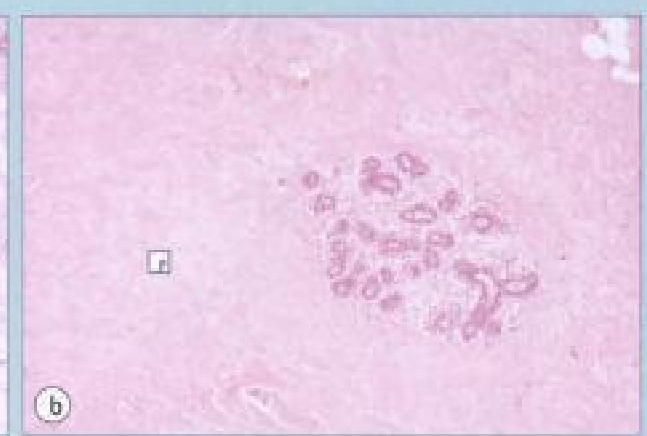


Fig. 18.32 Glande mammaire.
(a) Tissu mammaire normal d'une femme de 23 ans. Au centre, se trouve un lobule mammaire avec son système de canaux. Il est situé dans un tissu de soutien intralobulaire lâche (tissu palléal) (I). Il existe une fine zone périphérique de tissu de soutien dense extralobulaire (TE), en dehors de laquelle se trouve le tissu adipeux (A) qui forme l'essentiel du sein.
(b) Tissu mammaire normal d'une femme de 43 ans. Avec l'âge, la quantité de tissu fibreux (F) augmente, remplaçant partiellement le tissu adipeux. Les lobules mammaires s'entourent d'un tissu collagène dense.



1. LA COUCHE BASALE DE L'ÉPIDERME
   (a) est responsable de la production constante de kératinocytes
   (b) est constituée de kératinocytes cylindriques ou cubiques
   (c) est attachée à la membrane basale par des desmosomes
   (d) contient des mélanocytes épars
   (e) contient des kératinosomes

2. LES MÉLANOCYTES
   (a) sont pigmentés à cause de la mélanine qu'ils contiennent
   (b) possèdent de longues expansions cytoplasmiques qui s'étendent entre les kératinocytes
   (c) sont beaucoup plus nombreux dans la peau des sujets de race noire
   (d) contiennent des prémélanosomes sphériques caractéristiques
   (e) dérivent du neurectoderme et jouent aussi le rôle de mécanorécepteurs

3. DANS LES ANNEXES CUTANÉES
   (a) les glandes sébacées isolées s'ouvrent habituellement directement à la surface de la peau
   (b) les glandes apocrines sécrètent la sueur
   (c) les glandes exocrines sont particulièrement nombreuses au niveau des paumes et des plantes
   (d) la gaine interne du follicule pileux produit la tige du poil
   (e) les muscles arrecteurs du poil contrôlent la position de la tige du poil

4. LE LOBULE MAMMAIRE
   (a) est entouré d'un tissu de soutien fibreux lâche
   (b) contient des canaux terminaux qui sont les éléments sécrétants principaux
   (c) les cellules de l'épithélium des canaux terminaux sont vacuolisées dans la deuxième partie du cycle menstruel
   (d) le lobule mammaire contient des cellules myoépithéliales qui bordent l'épithélium des canaux terminaux
   (e) les lobules mammaires s'atrophient sur le plan structural et fonctionnel après la ménopause

19. Organes des sens

INTRODUCTION

L'une des fonctions les plus importantes du système nerveux est le recueil des informations sensorielles.
Les informations sensorielles proviennent de différents types de terminaisons nerveuses spécialisées qui comprennent :

- les terminaisons sensorielles cutanées percevant le toucher, la pression, la température et la douleur (voir Chapitre 18) ;
- les terminaisons sensorielles tendineuses et les fuseaux neuro-musculaires percevant le mouvement et la position des membres ;
- les organes chémorécepteurs comme le corpuscule carotidien ;
- les terminaisons sensorielles de la langue percevant le goût ;
- les terminaisons sensorielles de la muqueuse olfactive percevant les odeurs.

De plus, l'œil et l'oreille sont des organes des sens spécialisés ; l'oreille et le système vestibulaire perçoivent les sons, les accélérations et la position, et l'œil perçoit la lumière.

OREILLE

L'oreille est divisée en oreille externe, oreille moyenne et oreille interne.
L'oreille externe comporte le **pavillon** et le **conduit auditif externe**.

- Le pavillon est constitué d'un cartilage élastique recouvert d'une peau portant des poils.
- Le conduit auditif externe est revêtu par une peau portant des poils, qui renferme en profondeur des glandes sébacées particulières, les **glandes cérumineuses**, sécrétant le cérumen. Un cartilage élastique, en continuité avec celui du pavillon, entoure les deux tiers externes du conduit ; l'os temporal du crâne entoure son tiers interne.

L'oreille moyenne est séparée de l'oreille externe par la membrane tympanique ou tympan.
Le tympan sépare le conduit auditif externe de la cavité de l'oreille moyenne, encore appelée **caisse du tympan** (Fig. 19.1).

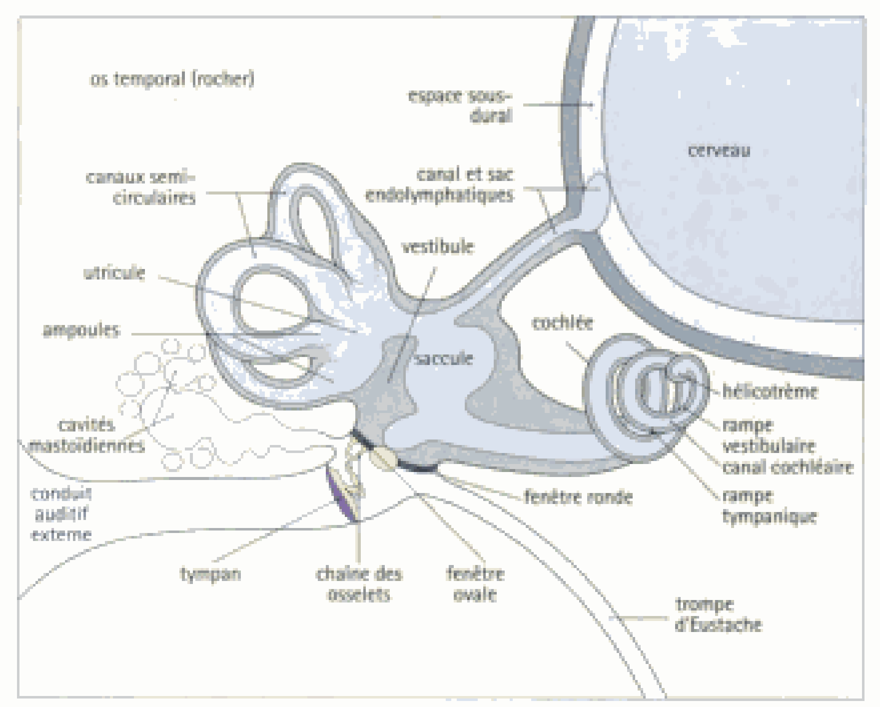
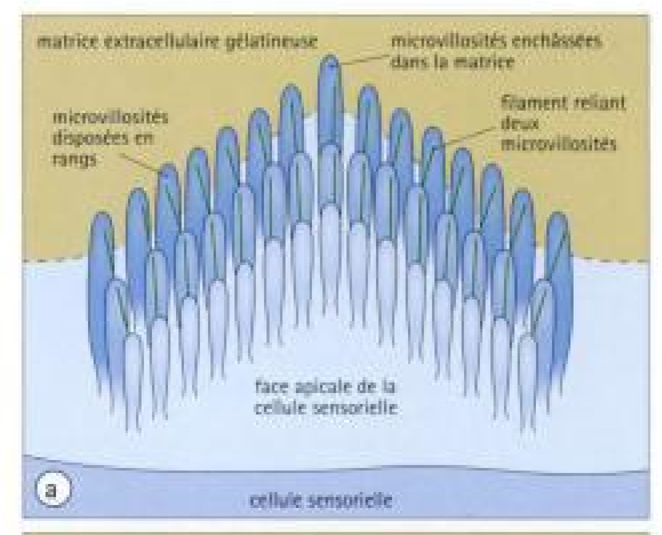
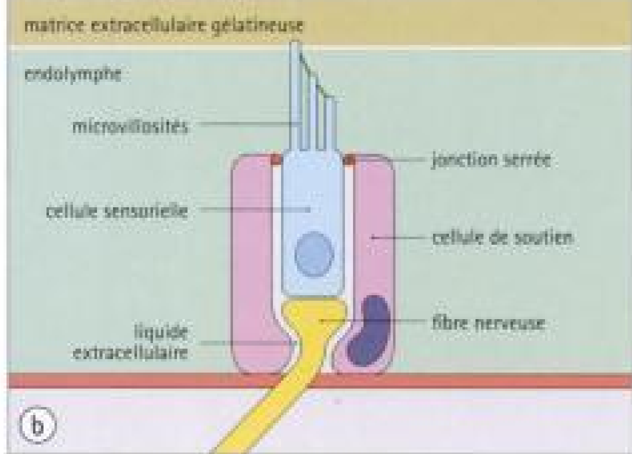


Fig. 19.1 Anatomie de l'oreille.
L'oreille est constituée par l'oreille externe, l'oreille moyenne et l'oreille interne. La portion interne du conduit auditif externe, appartenant à l'oreille externe, est creusée dans l'os temporal, et l'oreille moyenne et l'oreille interne sont totalement contenues dans des cavités de l'os temporal.
L'oreille moyenne est une cavité remplie d'air qui contient la chaîne des osselets. Elle communique d'une part avec le rhino-pharynx par la trompe d'Eustache, d'autre part directement avec les cavités mastoïdiennes.
L'oreille interne est une cavité remplie de liquide divisée en trois principaux espaces (canaux semi-circulaires, vestibule et cochlée).
Dans l'oreille interne siègent plusieurs sacs membraneux communicants et remplis de liquide (canaux semi-circulaires, utricule, saccule et canal cochléaires).
Le canal endolymphatique chemine depuis les sacs membraneux jusqu'à l'espace sous-dural du cerveau.

Hidden page





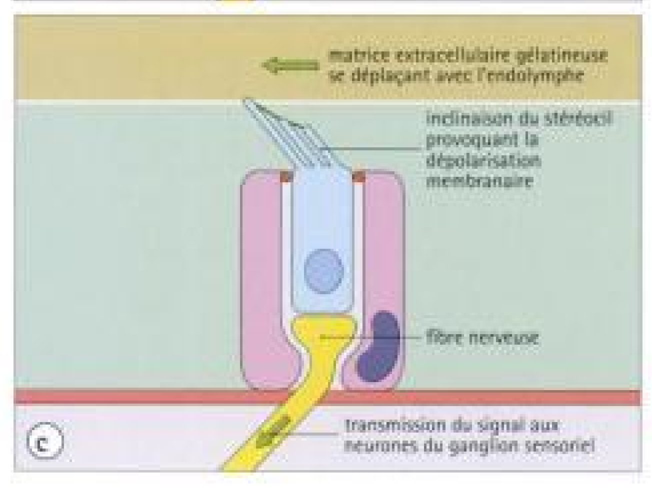


Fig. 19.2 Microvillosités des cellules sensorielles.
ⓐ La surface apicale de chaque cellule sensorielle porte un système très organisé de microvillosités (stéréocils) disposées en trois rangs parallèles dessinant un V ou un W.

La hauteur des microvillosités diminue progressivement de la partie postérieure à la partie antérieure de la cellule sensorielle.

De fins filaments relient chaque microvillosité à la microvillosité voisine du rang adjacent, le sommet des villosités les plus courtes étant relié à la face latérale des microvillosités voisines plus longues, en arrière d'elles.

Tandis que la cellule sensorielle est fixée de façon rigide aux cellules de soutien, les sommets des microvillosités du rang le plus haut sont enchâssées dans la matrice extracellulaire gélatineuse qui se déplace librement avec le liquide contenu dans le système vestibulaire de l'oreille interne.

ⓑ Les cellules sensorielles s'appuient sur des cellules de soutien adjacentes et sont en contact avec les fibres nerveuses du nerf sensoriel.
Elles sont ancrées aux cellules sensorielles par des jonctions serrées.
Les stéréocils sont enchâssés dans une matrice gélatineuse.

ⓒ Les mouvements de la matrice gélatineuse inclinent les stéréocils et provoquent ainsi la dépolarisation membranaire de la cellule sensorielle, l'influx empruntant ensuite les fibres nerveuses du nerf sensoriel vers le système nerveux central.

Les cellules sensorielles sont regroupées dans différentes régions de l'appareil vestibulaire et de la cochlée, pour détecter l'accélération (mouvement), le sens de la pesanteur (position) et les sons (audition).

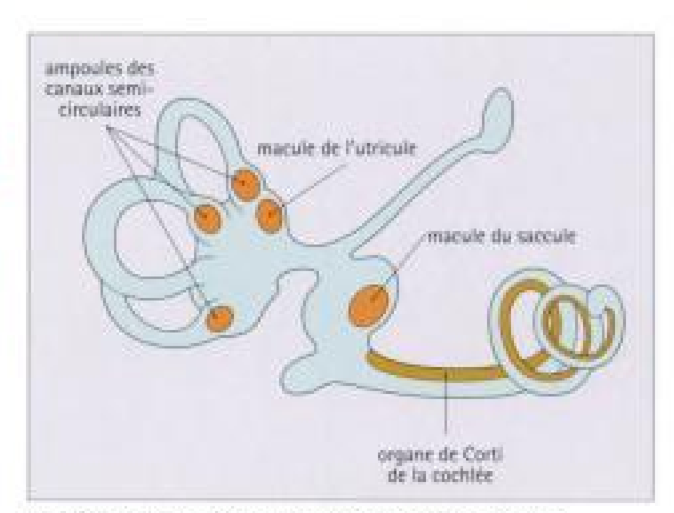


Fig. 19.3 Distribution des cellules sensorielles dans le labyrinthe membraneux.
Les cellules sensorielles sont rassemblées en amas dans l'ampoule des canaux semi-circulaires pour détecter l'accélération, dans les macules de l'utricule et du saccule pour percevoir la pesanteur et la position statique, et dans l'organe de Corti de la cochlée pour détecter les vibrations sonores.

Les sons sont détectés dans l'oreille interne par l'organe de Corti situé dans le canal cochléaire.

Le **canal cochléaire** est un diverticule tubulaire borgne, rempli d'endolymphe. Faisant 2 tours $^{3}/_{4}$ dans la cochlée de forme spiralée et creusée dans l'os temporal, il est comprimé entre deux autres espaces tubulaires, la **rampe vestibulaire** et la **rampe tympanique** remplies de périlymphe (Fig. 19.4a et b).

À l'intérieur du canal cochléaire se trouve l'**organe de Corti** qui est une différenciation de l'épithélium bordant le canal cochléaire et qui détecte les vibrations sonores (Fig. 19.5a et

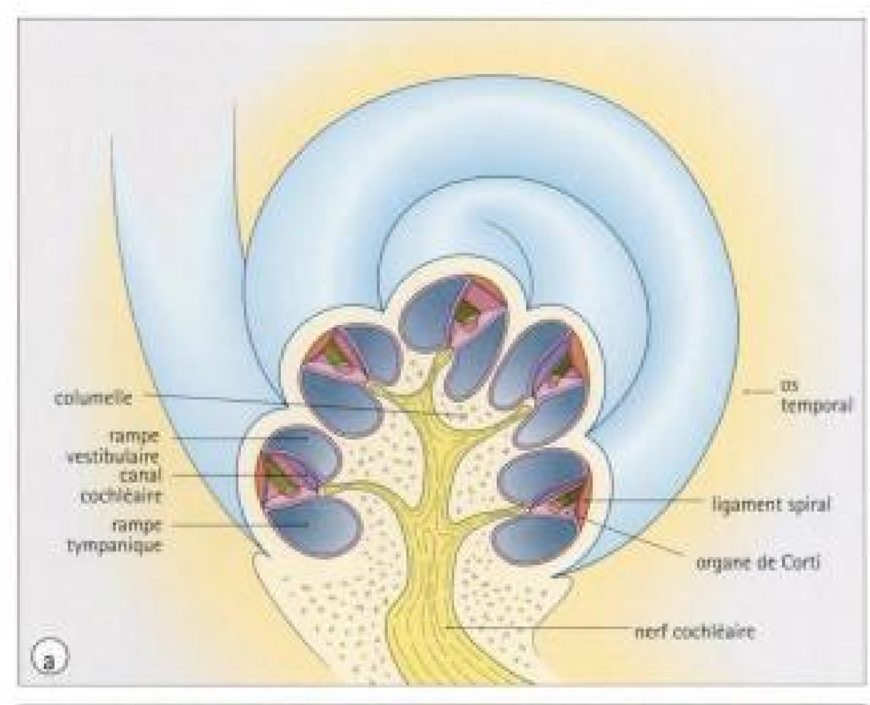


Fig. 19.4 Cochlée.

ⓐ La cochlée du labyrinthe osseux contient trois espaces : la rampe vestibulaire, le canal cochléaire et la rampe tympanique. Ces cavités sont disposées en spirale à l'intérieur de l'os temporal. L'axe conique osseux de la cochlée est appelé la **columelle.**

La rampe vestibulaire et la rampe tympanique contiennent de la périlymphe qui communique avec celle du vestibule (voir Fig. 19.1), tandis que le canal cochléaire, rempli d'endolymphe, communique avec une partie du labyrinthe membraneux.

Au sommet de la cochlée, les rampes vestibulaire et tympanique communiquent par un orifice appelé l'**hélicotrème.**

Le nerf cochléaire émerge de la base de la cochlée et transmet les signaux au cerveau.

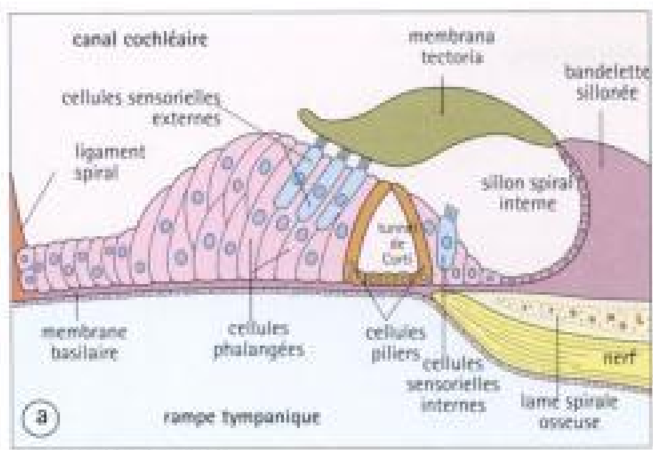
ⓑ La **membrane vestibulaire (membrane de Reissner)** est constituée de deux couches d'épithélium aplati séparées par une membrane basale ; l'un des épithéliums se poursuit par les cellules bordant la rampe vestibulaire, l'autre par les cellules bordant le canal cochléaire. La cohésion cellulaire est assurée par des jonctions serrées bien développées qui permettent également de conserver une différence de concentration électrolytique entre l'endolymphe et la périlymphe.

La strie vasculaire, région spécialisée de la paroi latérale du canal cochléaire, est un épithélium contenant un riche réseau vasculaire. L'aspect en microscopie électronique de nombreuses cellules de cette zone suggère une fonction de transport ionique et on pense qu'elles sont responsables de la sécrétion de l'endolymphe.

La membrane basilaire est plus épaisse que la membrane vestibulaire et comporte des fibres de collagène supplémentaires ancrées sur la membrane basale. Sur un côté, elle est couverte par les cellules bordant la rampe tympanique, de l'autre par les cellules spécialisées bordant le canal cochléaire. Elle soutient, dans sa partie interne, l'organe de Corti, zone spécialisée constituée de cellules de soutien et de cellules sensorielles auditives (voir Fig. 19.5). L'organe de Corti repose sur une excroissance osseuse appelée la lame spirale osseuse.

Latéralemant, la membrane basilaire s'attache au ligament spiral, tissu dérivant de l'endoste de l'os environnant.

Les neurones du ganglion spiral sont au contact de la lame spirale osseuse.





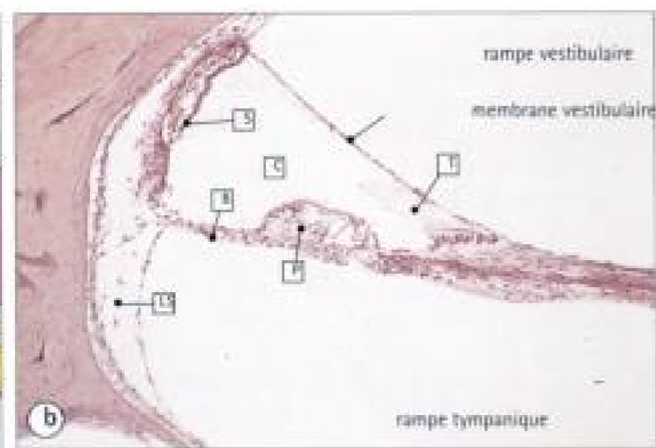


Fig. 19.5 Organe de Corti.

ⓐ L'organe de Corti est composé de cellules de soutien épithéliales et de cellules sensorielles auditives. En dedans, il repose sur la lame spirale osseuse rigide, tandis que latéralement il déborde sur la membrane basilaire qui est déformable.

Il comporte deux groupes de cellules sensorielles, un **groupe interne** et un **groupe externe**, séparés par un petit espace situé à l'extrémité de la lame spirale osseuse, le **tunnel de Corti**. Les cellules du groupe interne sont plus petites et plus rondes que celles du groupe externe et se disposent en une seule rangée, le long de la cochlée. Les cellules du groupe externe, plus grandes et plus minces, se disposent en trois à cinq rangs parallèles, selon la zone de la cochlée.

Les cellules sensorielles sont entourées par des cellules de soutien épithéliales, complètement pour les cellules sensorielles internes, tandis que les cellules sensorielles externes ne le sont qu'à leurs extrémités apicale et basale, laissant découverte la zone moyenne qui est ainsi en contact avec le liquide extracellulaire.

Les microvillosités des cellules sensorielles externes sont attachées par des filaments protéiques à un feuillet de matrice extracellulaire gélatineuse (**membrana tectoria** ou **membrane de Corti**), tandis que celles des cellules sensorielles internes restent libres. Les fibres nerveuses des cellules du ganglion spiral entrent en contact synaptique avec les cellules sensorielles. La membrana tectoria est secrétée par des cellules épithéliales (bandelette sillonnée).

Il existe plusieurs types de cellules de soutien dans l'organe de Corti. Les **cellules piliers**, contenant un abondant réseau de microtubules, entourent et soutiennent la cavité triangulaire (tunnel de Corti) au niveau du rebord de la lame spirale osseuse. Les **cellules phalangées**, elles, soutiennent les cellules sensorielles et s'y attachent par des jonctions serrés à leur apex, isolant ainsi leur membrane basale de l'endolymphe et maintenant un gradient électrochimique.

ⓑ Organe de Corti en microscopie optique. Notez la membrana tectoria (T), la masse des cellules phalangées (P) soutenant les cellules sensorielles, la membrane basilaire (B) et la strie vasculaire (S) reposant sur le ligament spiral (LS), à l'intérieur du canal cochléaire (C).



Détection des sons dans l'oreille interne

Les ondes sonores font vibrer le tympan et la vibration est transmise à la membrane de la fenêtre ovale par les osselets.

Les modifications de pression de la périlymphe ainsi générées atteignent la rampe vestibulaire et mettent en mouvement les membranes vestibulaire et basilaire vers la rampe tympanique, avant de se dissiper par la fenêtre ronde.

La membrana tectoria reste relativement rigide et le mouvement des membranes vestibulaire et basilaire entraîne les stéréocils des cellules sensorielles, provoquant la dépolarisation membranaire.

Ce signal est transmis par les fibres sensorielles au ganglion spiral d'abord, puis par le nerf cochléaire au cerveau qui le perçoit comme un son.

Les sons de basse fréquence (graves) sont détectés par les stéréocils de l'apex cochléaire, tandis que les sons de haute fréquence (aigus) le sont dans la région de la base.



PERTES D'AUDITION

De nombreuses maladies de l'oreille sont responsables d'une perte transitoire ou définitive de l'audition. On distingue les déficiences de conduction et les déficiences d'origine neurosensorielle.

Dans les **déficiences de conduction**, les sons ne sont pas transmis à l'oreille interne ; les causes les plus fréquentes en sont le blocage de l'orifice auditif externe (bouchon de cérumen) ou l'infection de l'oreille moyenne (otite moyenne).

Les **déficiences neurosensorielles** correspondent à des lésions de l'oreille interne, des nerfs reliant la cochlée au cerveau ou du cerveau lui-même. La maladie la plus fréquente est la **presbyacousie** qui atteint le sujet âgé ; elle fait suite à la diminution du nombre de cellules sensorielles, à l'atrophie de la strie vasculaire et à la perte de neurones du ganglion spiral.

Depuis peu, il est possible de placer des implants électroniques dans la cochlée pour traiter la surdité. Les sons sont détectés par un dispositif externe qui stimule directement le nerf cochléaire, restaurant l'audition.

La pesanteur et la position statique sont détectées par les cellules sensorielles des macules de l'utricule et du saccule.

La macule de l'utricule siège dans le plan horizontal, tandis que la macule du saccule siège dans le plan vertical, à angle droit avec celle de l'utricule (Fig. 19.3). Chaque macule, d'histologie identique, est composée des trois types cellulaires suivants (Fig. 19.6) :

- cellules de soutien (cellules sus-tentaculaires) cylindriques, avec de courtes microvillostiés apicales ;
- cellules sensorielles de type I, polygonales, entourées par un réseau de terminaisons nerveuses afférentes et efférentes ;
- cellules sensorielles de type II cylindriques, dont les parties basales font synapse avec des terminaisons nerveuses afférentes et efférentes.

Outre les grandes microvillosités constituant les stéréocils de la surface apicale (voir Fig. 19.2), ces cellules sensorielles possèdent une véritable structure ciliaire unique, appelée **kinétocil**, localisée juste en arrière des plus grandes microvillosités du stéréocil.

Les stéréocils et le kinétocil de chaque cellule sensorielle sont inclus dans la plaque gélatineuse de matrice extracellulaire appelée **membrane otolithique**, suspendue dans l'endolymphe. Cette membrane est couverte de nombreuses petites particules composées de protéines et de carbonate de calcium, les **otolithes** ou **otoconies**.

La macule peut détecter le sens de la pesanteur grâce à la sensibilité des cellules sensorielles, recouvertes des membranes otolithiques, aux mouvements de la tête d'avant en arrière (macule de l'utricule) et sur les côtés (macule du saccule).

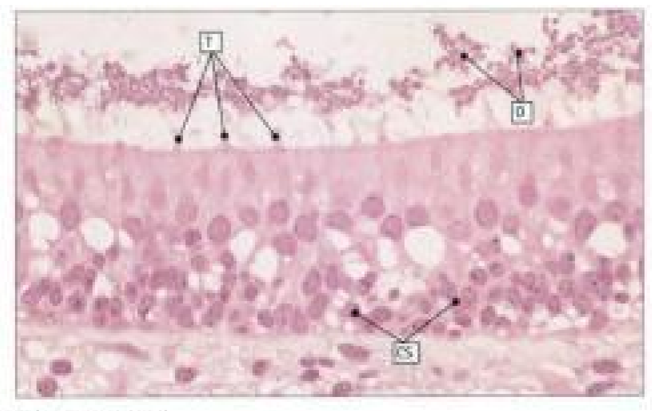


Fig. 19.6 Macule.
Les stéréocils des cellules sensorielles de la macule sont enchâssés dans la membrane otolithique. Les otolithes (O) apparaissent comme de nombreuses particules pourpres, et les stéréocils sous la forme de touffes (T) roses débordant de la surface cellulaire, mais à ce grossissement, on ne peut distinguer aucune microvillosité ni type cellulaire sensoriel. Les cellules de soutien (CS) constituent un feuillet épithélial.

L'accélération et le mouvement sont détectés par les cellules sensorielles des ampoules des extrémités des canaux semi-circulaires.

Il existe trois canaux semi-circulaires en position horizontale, supérieure et postérieure.

Chaque ampoule, qui est une région dilatée de l mm de longueur du labyrinthe membraneux, contient des amas de cellules sensorielles disposées dans de hautes structures digitiformes (les **crêtes ampullaires**). Les stéréocils des cellules sensorielles sont enserrés dans une matrice gélatineuse en forme de dôme appelée la cupule (Fig. 19.7).

Lors de la rotation de la tête, l'endolymphe se déplace dans le labyrinthe membraneux du fait de l'inertie du liquide par rapport au reste de l'appareil vestibulaire. Ainsi les mouvements déplacent la cupule, et la direction de ce déplacement est détectée par les cellules sensorielles, qui l'intègrent. La perception des trois canaux semi-circulaires, disposés perpendiculairement les uns par rapport aux autres, transmet l'information sur la direction et l'accélération du mouvement de la tête.

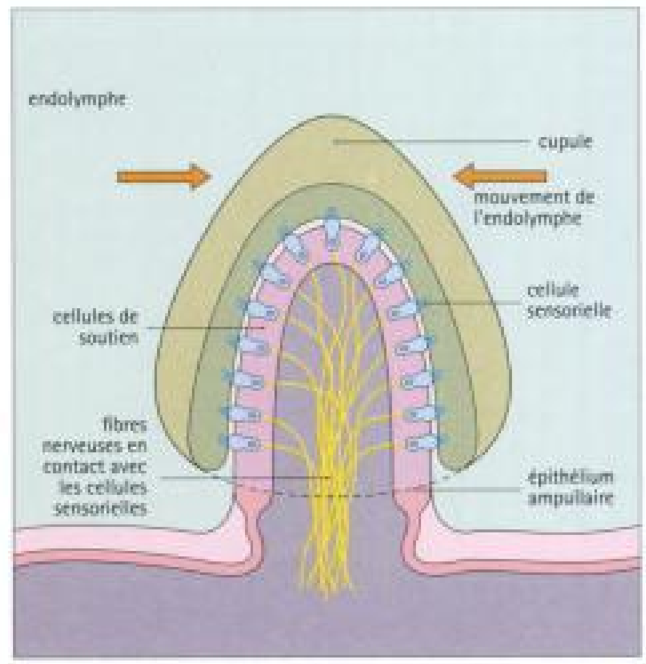


Fig. 19.7 Région ampullaire d'un canal semi-circulaire.
Dans les ampoules des canaux semi-circulaires, les cellules sensorielles reposent sur des protrusions digitiformes de la bordure, les crêtes ampullaires. Les cellules sensorielles de type I et de type II sont associées à des cellules de soutien adjacentes.

Les fibres nerveuses, qui ont pour origine les neurones du ganglion du nerf vestibulaire (ganglion de Scarpa), émergent à la base de la crête ampullaire et connectent les cellules sensorielles avec le noyau vestibulaire du tronc cérébral.

Les stéréocils et kinétocils des cellules sensorielles sont enchâssés dans la matrice gélatineuse constituant la cupule qui, contrairement à la membrane de la macule, ne contient pas d'otolithes.

Hidden page

L'uvée est un tissu de soutien spécialisé à l'intérieur du globe oculaire.

L'uvée est la tunique intermédiaire de l'œil, située entre le tissu de soutien dense de la sclère et le tissu fonctionnel nerveux de la rétine. Elle contient des vaisseaux sanguins, des nerfs, des cellules de soutien, des cellules contractiles et des mélanocytes. Elle se divise en trois zones spécialisées qui sont la choroïde, le corps ciliaire et l'iris.

La choroïde comprend trois couches et c'est sur elle que repose la rétine.

La choroïde s'étend de l'ora serrata au nerf optique et contient les vaisseaux sanguins et lymphatiques alimentant la rétine (Fig. 19.10). C'est un feuillet brun foncé qui se confond dans sa partie externe avec la lame suprachoroïdienne (lamina fusca), tandis que sa partie interne est au contact de la rétine. Elle est composée de trois couches principales, de dehors en dedans :

- le **stroma choroïdien** (ou couche des vaisseaux) est un tissu de soutien lâche parsemé de mélanocytes, de lymphocytes et de mastocytes, dans lequel cheminent les vaisseaux sanguins artériels et veineux ;
- la **couche choriocapillaire** contient les capillaires irriguant les couches profondes de la rétine et donne naissance aux plus gros vaisseaux du stroma ;
- enfin, à l'interface entre la choroïde et l'épithélium rétinien pigmentaire, se trouve la **membrane de Bruch**, comprenant :
  - la membrane basale des cellules endothéliales de la couche choriocapillaire ;
  - une couche de fibres de collagène de 0,5 µm d'épaisseur ;
  - une couche de fibres élastiques de 2 µm d'épaisseur ;
  - une couche interne de fibres de collagène ;
  - la membrane basale de l'épithélium pigmentaire de la rétine (faisant partie de la rétine).

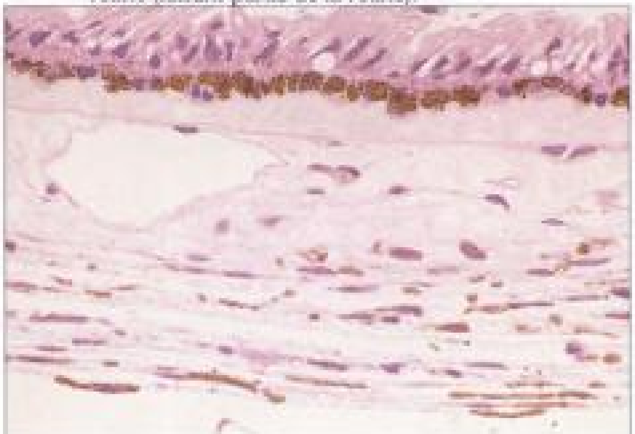


Fig. 19.10 Choroïde.
Microphotographie montrant la couche vasculaire de la choroïde située en dehors de l'épithélium pigmentaire rétinien.



MALADIES CORNÉENNES

La cornée contribue à la réfraction de la lumière dans l'œil et son altération provoque des opacités cornéennes pouvant altérer la vision.

La perte de l'épithélium de la cornée (abrasion cornéenne) est extrêmement douloureuse mais la réparation par régénération cellulaire est rapide. Cependant, si l'atteinte concerne également la membrane de Bowman, il y a formation d'une cicatrice cornéenne opaque liée au dépôt aléatoire des fibres de collagène lors du processus de réparation. Si une telle cicatrice se localise sur l'axe visuel, elle provoque une baisse de l'acuité visuelle.

Les cellules de l'endothélium, qui disparaissent normalement au cours de la vie, ne sont pas remplacées. En dehors du vieillissement, des atteintes de la chambre antérieure de l'œil peuvent altérer cet endothélium. La disparition d'une grande quantité de cellules endothéliales cornéennes s'accompagne de l'accumulation de liquide dans le stroma cornéen qui perd alors en transparence. Une telle hyperhydratation du stroma cornéen (œdème cornéen) peut également provoquer le décollement, extrêmement douloureux, de l'épithélium cornéen.

Les atteintes cornéennes, y compris celles de l'endothélium, peuvent être traitées par une greffe de cornée.

L'iris est un feuillet en forme de diaphragme, localisé en avant du cristallin.

L'**iris** délimite les chambres antérieure et postérieure de l'œil. Il présente un orifice circulaire (la **pupille**), qui peut s'ouvrir ou se fermer grâce à l'action de muscles lisses.

La contraction de la pupille réduit la quantité de lumière qui entre dans l'œil et, de ce fait, réduit l'éblouissement lié à la lumière qui diffuse de la périphérie du cristallin.

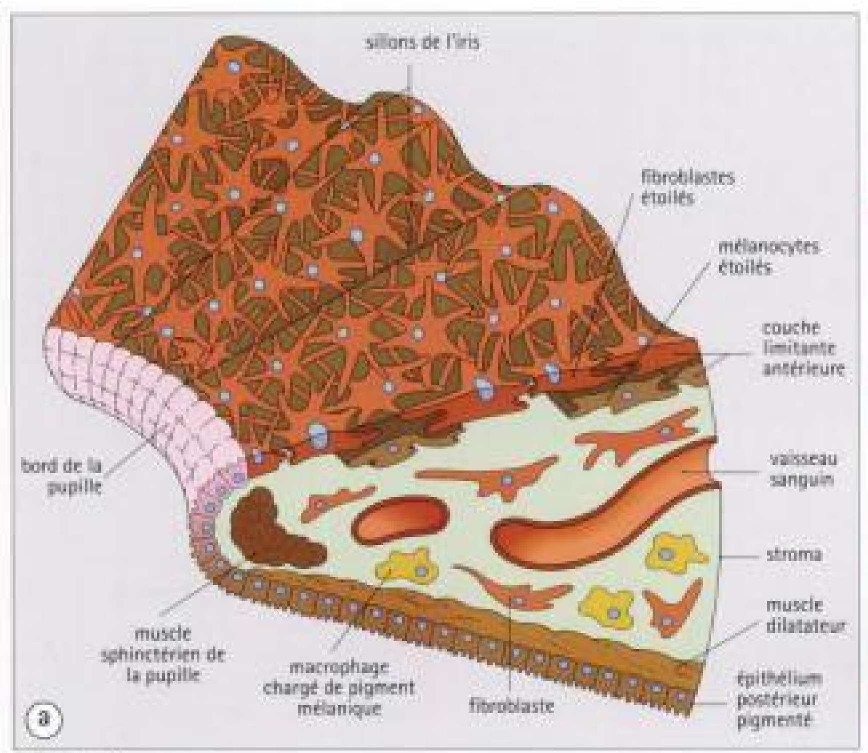
L'iris, qui contient des cellules pigmentées et des cellules musculaires, est composé de quatre couches : la couche limitante antérieure, le stroma, la couche du muscle dilatateur et l'épithélium postérieur (Fig. 19.11).

- La **couche limitante antérieure** est une couche fenestrée, incomplète, formée de cellules fibroblastiques étoilées et de mélanocytes étoilés.
- Le **stroma** est un tissu de soutien lâche contenant des fibroblastes fusiformes (cellules stromales), des vaisseaux sanguins, des nerfs et des macrophages contenant du pigment mélanique phagocyté ; sur le bord de la pupille siège du muscle lisse disposé circonférentiellement, correspondant au muscle sphinctérien de la pupille.

Les vaisseaux sanguins de l'iris cheminent généralement en direction radiale, avec de nombreuses anastomoses formant un plexus vasculaire circonférentiel.

- La **couche du muscle dilatateur** est composée des prolongements contractiles des cellules myoépithéliales de la face interne de l'épithélium postérieur, et s'étend de la base de l'iris au muscle sphinctérien.
- L'**épithélium postérieur** est constitué de deux couches cellulaires, très pigmentées par la mélanine. Les cellules de la couche interne, les cellules myoépithéliales, présentent autour du noyau une zone basale contenant des granules de mélanine, et une partie apicale sans mélanine, constituant le muscle dilatateur de la pupille. Elles sont unies par des desmosomes aux cellules de la couche externe qui contiennent de nombreux grains de mélanine et sont en continuité avec l'épithélium pigmentaire de la rétine. Les cellules pigmentées absorbent la lumière réfléchie dans l'œil et réduisent l'éblouissement.

La couleur de l'œil est déterminée par le nombre relatif de mélanocytes dans le stroma ; s'ils sont rares, l'œil sera bleu, alors que s'ils sont abondants, l'œil sera brun foncé. Les couleurs grise et verte sont intermédiaires.



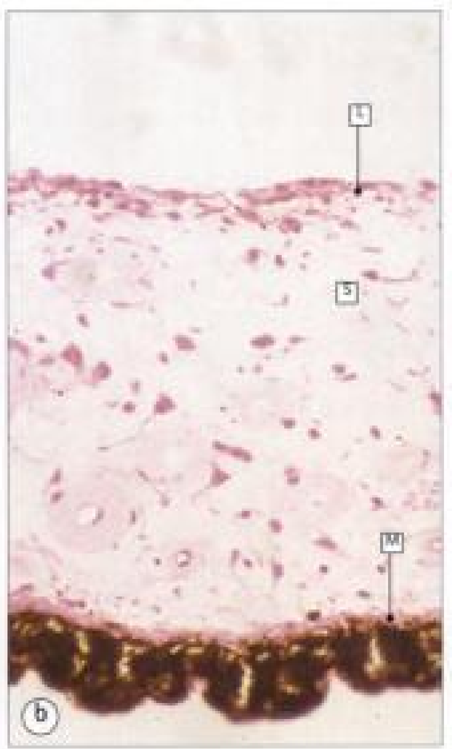


Fig. 19.11 Iris.

ⓐ Bord pupillaire libre de l'iris avec ses quatres couches. Une couche limitante antérieure fenestrée et incomplète, constituée de fibroblastes et de mélanocytes étoilés , repose sur un tissu fibreux lâche contenant le muscle sphinctérien de la pupille et des fibres de collagène radiaires qui donnent à la surface de l'iris son aspect trabéculé et strié. En arrière de ce tissu de soutien, on trouve le muscle dilatateur de la pupille adossé à l'épithélium postérieur constitué de cellules pigmentées riches en grains de mélanine.

ⓑ Aspect histologique de l'iris. Les quatre couches ne sont pas bien définies. La couche limitante antérieure (L) se confond avec le stroma (S). Les deux couches de l'épithélium postérieur pigmenté ne peuvent pas être individualisées à cause de la densité des pigments mélaniques. Le muscle dilatateur de la pupille (M) est visible sous forme d'une bande rose.

Le corps ciliaire contient le muscle qui contrôle la forme du cristallin.

Le corps ciliaire s'étend de la base de l'iris à l'ora serrata, où il se continue avec la choroïde (Fig. 19.8). En coupe (Fig. 19.12), le corps ciliaire, grossièrement triangulaire, est composé d'un stroma vasculaire de muscle lisse et est recouvert d'épithélium ; il se divise en deux régions anatomiquement reconnaissables, la partie plissée et la partie plane.

Le corps ciliaire contient le **muscle ciliaire**, constitué de cellules musculaires lisses. La contraction du muscle ciliaire réduit la tension dans le ligament suspenseur du cristallin qui devient alors plus sphérique.

- La partie plissée contient les procès ciliaires, arêtes ou replis de 2 mm de longueur chacun, avec un axe de tissu de soutien vascularisé recouvert d'un épithélium cylindrique bi-stratifié. La couche externe de l'épithélium est pigmentée, contrairement à la couche interne en contact avec l'humeur aqueuse.

Les cellules épithéliales non pigmentées, situées dans les sillons séparant les procès ciliaires, donnent les fibres du ligament suspenseur du cristallin, composées essentiellement de fibrilline. En microscopie électronique, l'aspect des cellules non pigmentées est celui de cellules à pompes ioniques ; elles sécrètent l'humeur aqueuse.

- La partie plane est une zone plate postérieure, de 4 mm de longueur. Son tissu de soutien est en continuité avec la choroïde, tandis que son épithélium externe est en continuité avec celui de la rétine au niveau de l'ora serrata.

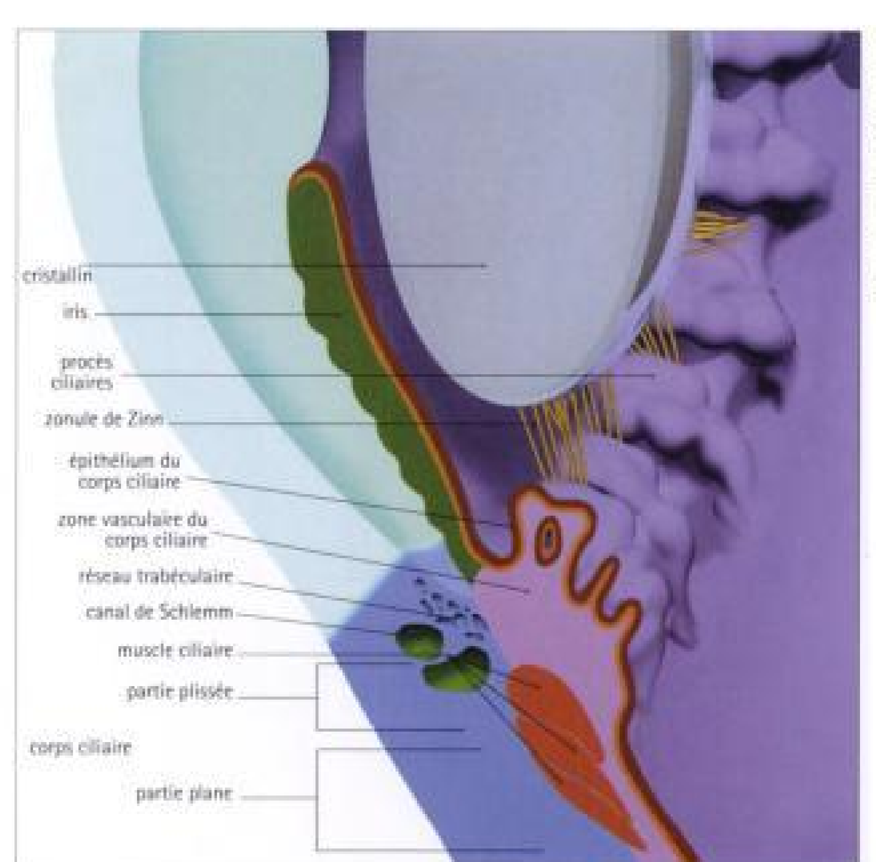


Fig. 19.12 Corps ciliaire. Le corps ciliaire est en continuité avec la base de l'iris et se divise anatomiquement en une partie plissée et une partie plane. Les procès ciliaires donnent naissance aux fibres du ligament suspenseur du cristallin (zonule de Zinn), tandis que le muscle ciliaire contrôle leur tension et, par conséquent, la forme du cristallin. L'épithélium de la partie plane sécrète l'humeur aqueuse.

La rétine contient des photorécepteurs ainsi que des cellules de soutien et des neurones.

La rétine, couche la plus interne de l'œil, dérive embryologiquement d'une évagination du cerveau (la vésicule optique).

Elle est composée de cellules épithéliales pigmentaires, de cellules photoréceptrices, de cellules de soutien rétiniennes et de cellules nerveuses.

Les cellules épithéliales pigmentaires maintiennent en place les cellules photoréceptrices.

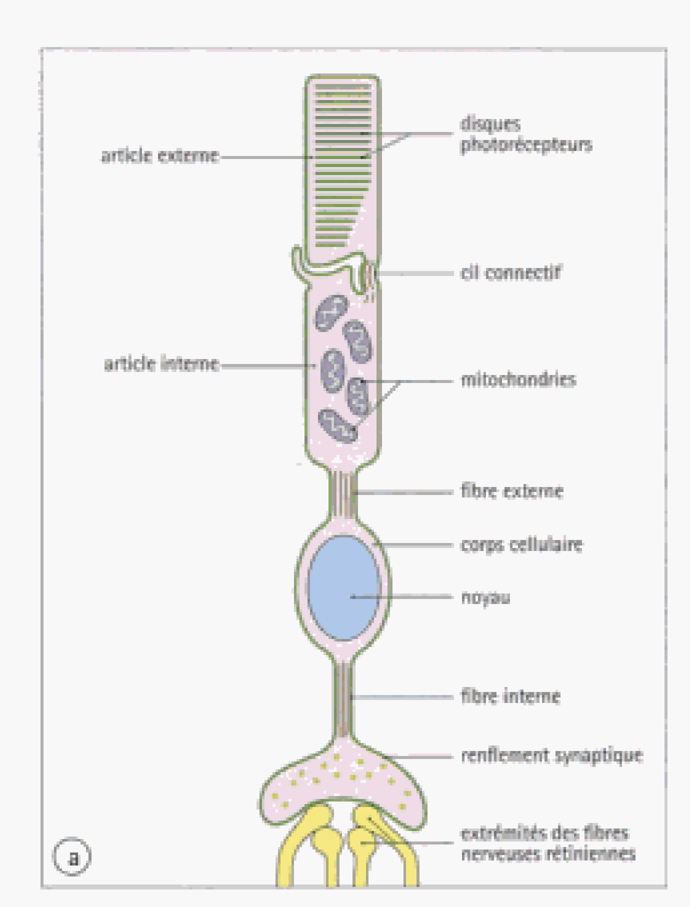
L'épithélium pigmentaire de la rétine comporte une simple couche de cellules polygonales contenant de la mélanine, et s'étendant du nerf optique à l'ora serrata. Il est bordé en dedans par la couche de photorécepteurs de la rétine et en dehors par sa membrane basale, l'un des composants de la membrane de Bruch.

La face apicale des cellules épithéliales pigmentaires est couverte de longues microvillosités qui s'étendent au-dessus et autour des photorécepteurs de la rétine ; les cellules épithéliales pigmentaires de la rétine phagocytent les débris des cellules photoréceptrices .

Les deux types de photorécepteurs de la rétine sont appelés cellules à cône et cellules à bâtonnet.

Les structures sensibles à la lumière (disques photorécepteurs) de la cellule photoréceptrice forment d'énormes empilements de 600 à 1000 éléments dans l'article externe de la cellule et ont pour origine de profonds replis de la membrane plasmique (Fig. 19.13).

Les disques photorécepteurs des bâtonnets sont formés en permanence par la cellule et libérés à l'extérieur où ils s'empilent. Ils sont ensuite éliminés au fur et à mesure de leur vieillissement (Fig. 19.14). Dans les cônes, en revanche, les disques photorécepteurs ne sont pas libérés et demeurent partie intégrante de la cellule, au niveau d'un important plissement de la



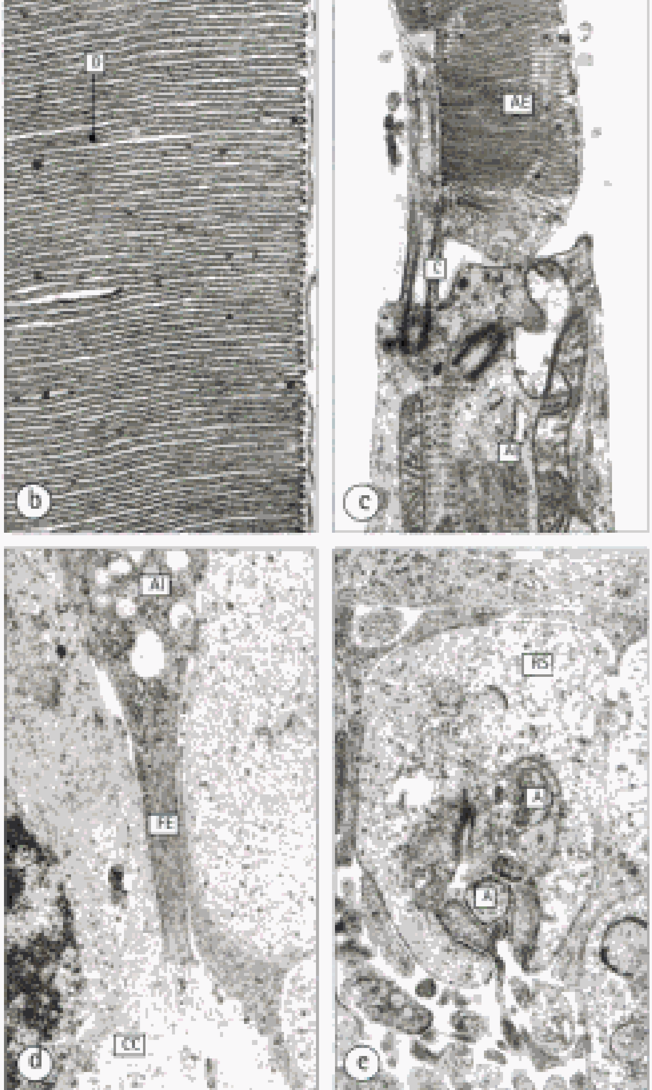


Fig. 19.13 (a–e) Photorécepteurs.
Schéma et aspect en microscopie électronique des cellules photoréceptrices. La lumière est détectée par l'article externe (AE) contenant un empilement de disques membranaires (disques photorécepteurs, D).
L'article externe est uni à l'article interne (AI) par un cil connectif (C). L'article interne contient de nombreuses mitochondries. Le corps cellulaire (CC) est uni à l'article interne par une fibre externe (FE), riche en microtubules. Le renflement synaptique (RS), en forme de coupe, établit des liaisons avec les axones (A) des autres neurones rétiniens.

membrane plasmique. Le renouvellement des disques photorécepteurs du cône est encore mal connu mais on sait qu'il n'est pas strictement identique à celui des bâtonnets.

Les **bâtonnets**, qui mesurent environ 2 µm d'épaisseur et en moyenne 50 µm de long, sont constitués d'un article externe grossièrement cylindrique. Les sommets de ces cellules s'intercalent entre les microvillosités des cellules épithéliales pigmentaires qui phagocytent les disques photorécepteurs usagés.

Les **cônes** sont plus épais et légèrement plus courts que les bâtonnets, avec une épaisseur de 3 à 5 µm et une longueur d'environ 40 µm; leur article externe est conique. Comme les bâtonnets, les cônes sont localisés près des microvillosités des cellules épithéliales pigmentaires de la rétine.

La distribution des bâtonnets et des cônes varie au sein de la rétine:

- les cônes, qui permettent la perception des couleurs, sont concentrés dans le centre optique de la rétine, dans une petite dépression (la fovea);
- les bâtonnets, qui permettent la perception de la lumière, mais non des couleurs, sont concentrés à la périphérie de la rétine;
- entre la fovea et la périphérie de la rétine, cônes et bâtonnets se mélangent (Fig. 19.15).

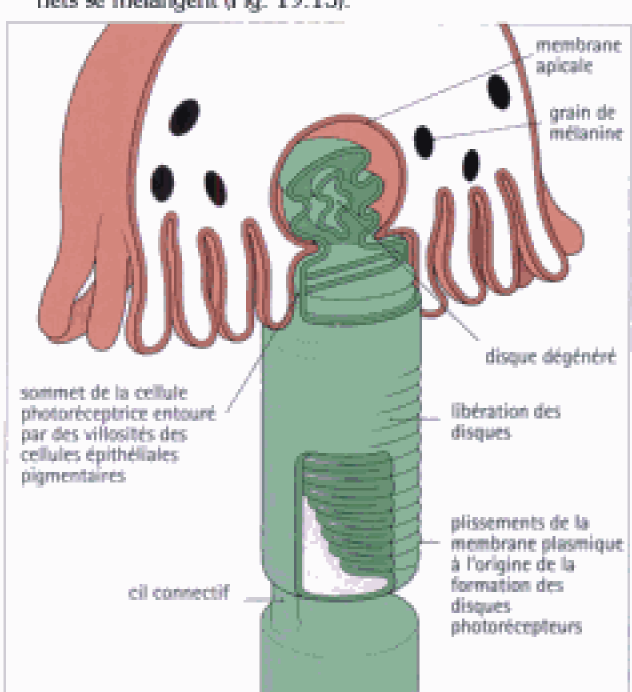
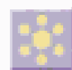


Fig. 19.14 Renouvellement des disques photorécepteurs dans les bâtonnets.
Dans les cellules à bâtonnets, les disques photorécepteurs naissent au pôle ciliaire de l'article externe, sous la forme de profonds replis de la membrane plasmique. Ils migrent ensuite à l'extrémité externe de la cellule pour finalement être libérés.

Au sommet du bâtonnet, les disques anciens et usés sont éliminés dans l'espace extracellulaire où ils sont phagocytés par les cellules épithéliales pigmentaires de la rétine, dans lesquelles l'article externe des bâtonnets est enchâssé. Ainsi, il existe un flux constant de disques photorécepteurs le long de l'article externe du bâtonnet.



Mécanisme de détection de la lumière

Dans l'obscurité, les cellules photoréceptrices sont très dépolarisées, ce qui maintient l'ouverture des canaux calciques potentiel-dépendants dans la région synaptique de la cellule, entraînant une libération continue de neurotransmetteur inhibiteur sur les neurones post-synaptiques correspondants. Cette substance inhibitrice empêche l'excitation des cellules nerveuses connectées à la cellule photoréceptrice.

Lorsqu'elle est stimulée par la lumière, la cellule photoréceptrice devient hyperpolarisée, ce qui provoque une diminution de la libération de neurotransmetteur inhibiteur. La levée de l'inhibition des neurones post-synaptiques permet leur excitation.

Dans les cellules photoréceptrices, la lumière interagit avec les molécules d'une glycoprotéine membranaire des disques photorécepteurs, la rhodopsine, composée d'une protéine (l'opsine) et d'un groupement qui absorbe la lumière (le cis-rétinal).

Quand le cis-rétinal absorbe un photon, il se transforme en trans- rétinal, ce qui diminue la concentration en second messager (GMP cyclique) dans le cytosol du photorécepteur. Cela ferme les canaux sodiques de la membrane plasmique, provoquant une hyperpolarisation.

La rétine contient deux types de cellules de soutien : les cellules de Müller et les astrocytes.

- Les **cellules de Müller**, les plus grandes, s'étendent de la base de l'article interne du photorécepteur cellulaire, où elles sont unies entre elles par des jonctions adhérentes (voir Fig. 3.9), pour former la membrane limitante externe, jusqu'à la surface de la rétine, où elles constituent la membrane limitante interne.

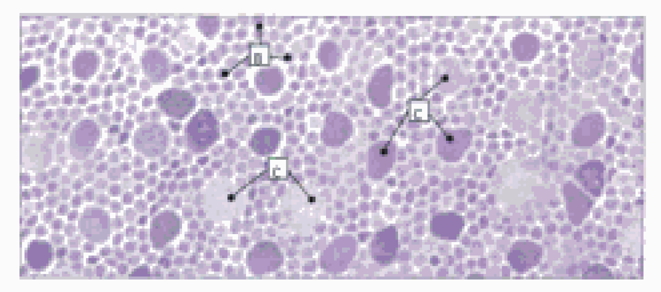


Fig. 19.15 Bâtonnets et cônes.
Coupe tangentielle des articles internes des photorécepteurs d'une rétine incluse en résine. Les bâtonnets (B) ont un fin profil circulaire, tandis que les cônes (C) sont plus volumineux. Il existe ici une mosaïque de cônes et de bâtonnets dans cette zone rétinienne temporale, située à 6 mm de la fovéa.

- Les **astrocytes** (voir page 86), qui agissent comme les cellules de soutien des neurones dans l'ensemble de la rétine, sont caractérisés par de longs prolongements dendritiques formant une sorte d'échafaudage pour les délicates expansions des cellules nerveuses.

Les cellules nerveuses de la rétine sont interconnectées pour intégrer les signaux des cellules photoréceptrices.

La rétine contient plusieurs classes de cellules nerveuses : les cellules bipolaires, les cellules ganglionnaires, les cellules horizontales, les cellules amacrines et les cellules interplexiformes.

- Les **cellules bipolaires** relaient les signaux entre les cellules photoréceptrices et les cellules ganglionnaires.
- Les **cellules ganglionnaires** envoient des axones depuis l'œil jusqu'au cerveau par le nerf optique.
- Les **cellules horizontales**, les **cellules amacrines** et les **cellules interplexiformes** sont des neurones qui modulent l'impulsion nerveuse issue des photorécepteurs vers les cellules ganglionnaires. Leurs prolongements s'interposent au niveau des synapses entre les cellules bipolaires et les photorécepteurs, et entre les cellules bipolaires et les cellules ganglionnaires. Cet ensemble de cellules modulatrices permet l'intégration de signaux venant de groupes de photorécepteurs adjacents.

La rétine sensorielle est constituée de neuf couches de différents types cellulaires (NDT : la description classique comporte de plus l'épithélium pigmentaire, soit dix couches)(Fig. 19.16).

- La **couche des photorécepteurs** des cônes et des bâtonnets s'étend depuis l'épithélium pigmentaire de la rétine et correspond aux articles interne et externe des cellules photoréceptrices.
- La **membrane limitante externe** n'est pas une véritable membrane, mais une ligne composée des zones de jonctions adhérentes entre les cellules de Müller.
- La **couche nucléaire externe** (ou couche granuleuse externe) contient les corps cellulaires des cellules photoréceptrices, avec formation de 8 à 9 rangs de noyaux.
- La **couche plexiforme externe** contient les prolongements cellulaires et les synapses entre cellules photoréceptrices, neurones bipolaires et cellules horizontales.
- La **couche nucléaire interne** (ou couche granuleuse interne) est composée des noyaux et des corps cellulaires des cellules bipolaires, des cellules horizontales, des cellules interplexiformes et des cellules amacrines ; elle contient également les noyaux des cellules de Müller.
- La **couche plexiforme interne** contient les prolongements cellulaires et les synapses des cellules bipolaires, des cellules amacrines, des cellules interplexiformes et des cellules ganglionnaires.
- La **couche des cellules ganglionnaires** est constituée

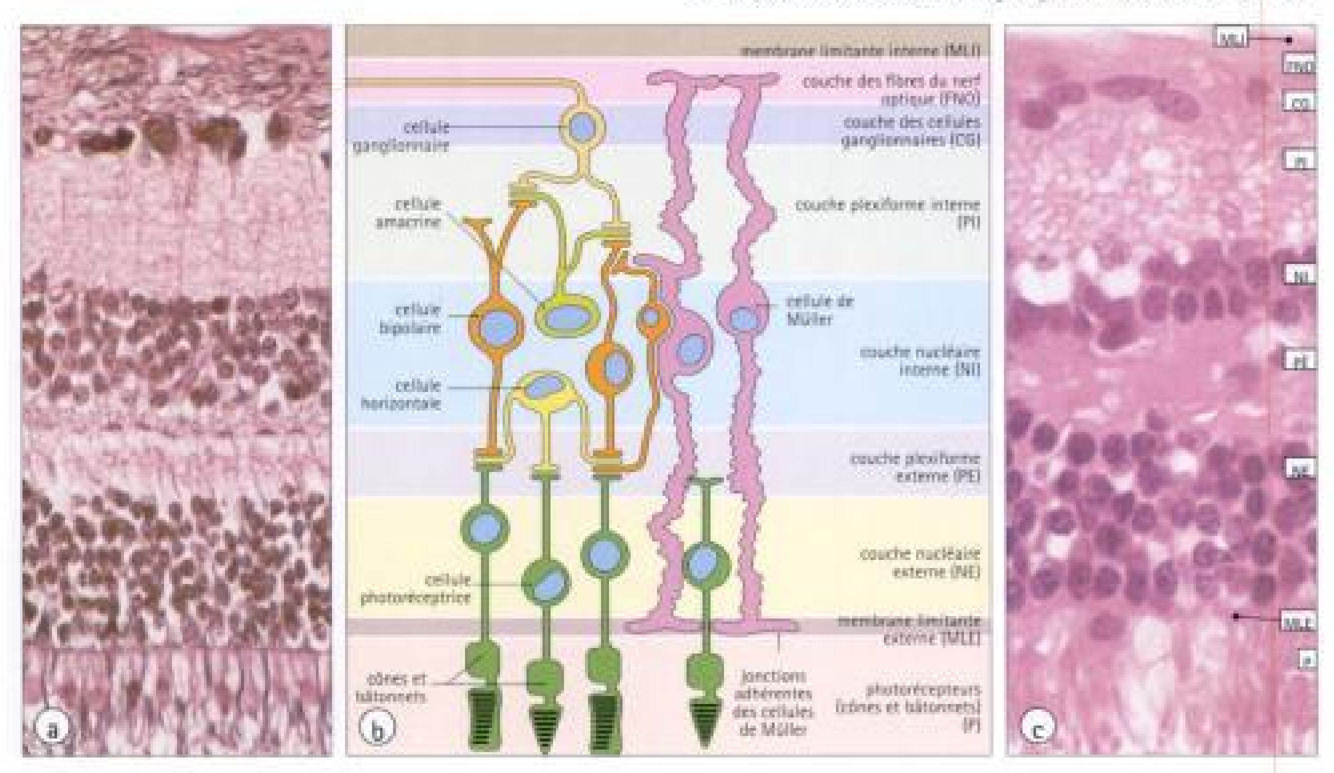


Fig. 19.16 Rétine sensorielle.
(a) Coloration argentique de la rétine sensorielle montrant ses neuf couches.
(b) Schéma de la rétine sensorielle.
(c) Rétine sensorielle colorée à l'H.E.

Hidden page

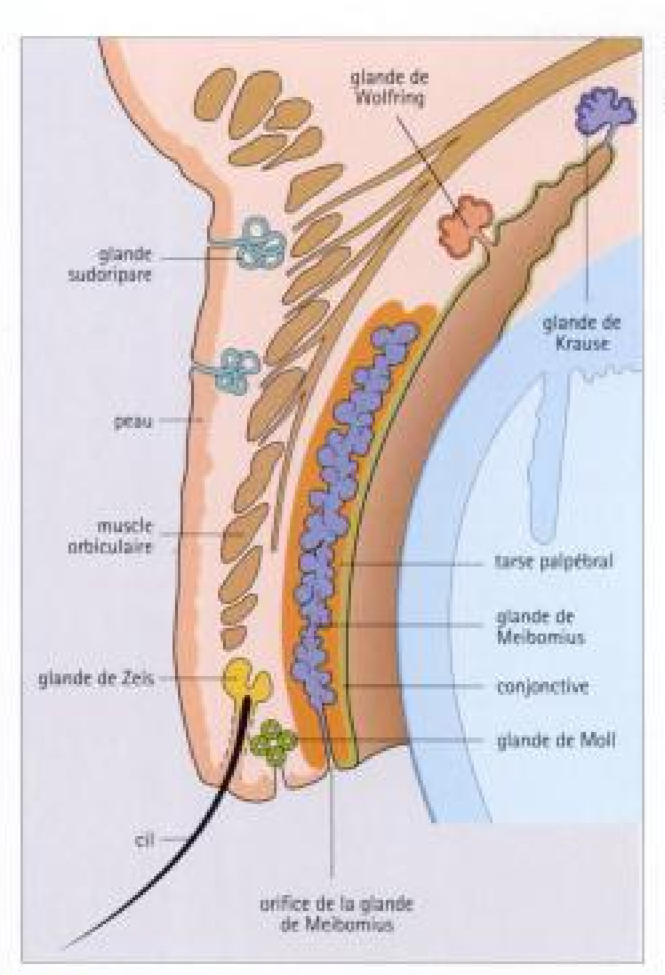


Fig. 19.21 Structure de la paupière.
La paupière est composée de la peau, du muscle orbiculaire, du feuillet tarse et de la conjonctive ; elle contient plusieurs types de glandes.

?

1. DANS L'OREILLE
(a) le pavillon de l'oreille est constitué de cartilage élastique
(b) les glandes cérumineuses sont des glandes apocrines modifiées
(c) le tympan est tapissé d'un côté par un épithélium cubique
(d) la cavité de l'oreille moyenne est bordée par un épithélium cilié pseudo-stratifié
(e) les osselets de l'audition s'articulent par des syndesmoses

2. DANS L'OREILLE INTERNE
(a) les cellules sensorielles sont munies de cils superficiels pour détecter le mouvement
(b) les ampoules des canaux semi-circulaires détectent l'accélération
(c) la macule du saccule détecte les sons
(d) les rampes vestibulaire et tympanique contiennent de la périlymphe
(e) la membrane basilaire est en continuité avec l'organe de Corti

3. DANS L'ŒIL
(a) la chambre postérieure est située en arrière du cristallin
(b) le cristallin est appendu au corps ciliaire
(c) la face interne de la cornée est bordée par un endothélium
(d) l'humeur aqueuse se draine à travers le réseau trabéculaire
(e) l'humeur aqueuse est produite par l'épithélium du corps ciliaire

4. DANS LA RÉTINE
(a) les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien sont responsables de la phagocytose des débris membranaires des cellules photoréceptrices
(b) les cônes sont concentrés à la périphérie de la rétine
(c) la couche des photorécepteurs est isolée du reste de la rétine par une ceinture de jonctions adhérentes constituant la membrane limitante externe
(d) la fovea est située dans la macula
(e) la papille optique est dépourvue de photorécepteurs

Réponses

2. La Cellule
1. a) V b) F c) F d) F e) V
2. a) V b) V c) V d) V e) V
3. a) V b) F c) V d) V e) V
4. a) V b) V c) F d) V e) V

3. Cellules Epithéliales
1 a) V b) V c) V d) F e) V
2 a) V b) V c) F d) V e) V
3 a) V b) V c) F d) F e) V
4 a) F b) V c) F d) V e) F

4. Cellules de Soutien et Matrice Extracellulaire
1 a) V b) F c) V d) V e) V
2 a) V b) F c) V d) F e) F
3 a) F b) V c) V d) V e) V
4 a) V b) V c) F d) F e) V

5. Cellules Contractiles
1 a) V b) F c) V d) V e) V
2 a) V b) V c) F d) V e) V
3 a) V b) V c) V d) V e) V
4 a) V b) V c) V d) V e) V

6. Système Nerveux
1 a) F b) F c) F d) F e) V
2 a) F b) V c) F d) F e) V
3 a) F b) F c) V d) F e) V
4 a) V b) F c) F d) V e) V

7. Cellules Sanguines
1 a) V b) V c) V d) F e) V
2 a) F b) F c) V d) V e) V
3 a) F b) V c) V d) V e) F
4 a) V b) V c) F d) F e) F

8. Système Immunitaire
1 a) V b) V c) F d) V e) V
2 a) V b) V c) F d) V e) V
3 a) F b) V c) F d) V e) V
4 a) V b) V c) F d) V e) V

9. Systèmes circulatoires sanguin et lymphatique et muscle cardiaque
1 a) V b) V c) V d) F e) V
2 a) F b) V c) F d) V e) V
3 a) V b) F c) F d) V e) F
4 a) V b) V c) V d) V e) V

10. Appareil Respiratoire
1 a) F b) F c) F d) V e) V
2 b -> d-> a -> e -> c
3 a) F b) V c) F d) F e) F
4 a) V b) F c) V d) F e) V

11. Tube Digestif
1 a) V b) V c) F d) V e) V
2 a) V b) V c) F d) V e) V
3 a) F b) V c) V d) V e) F
4 a) F b) V c) F d) F e) V

12. Foie
1 a) F b) V c) V d) V e) F
2 a) F b) V c) V d) F e) V
3 a) V b) V c) V d) V e) F
4 a) V b) V c) V d) V e) V

13. Appareil Ostéomusculaire
1 a) F b) V c) V d) V e) F
2 a) F b) V c) V d) F e) F
3 a) V b) F c) F d) V e) V
4 a) V b) V c) V d) F e) V

14. Système Endocrinien
1 a) F b) V c) V d) F e) V
2 a) F b) F c) V d) V e) V
3 a=iii b=iv c=i d=ii
4 a) F b) V c) F d) V e) V

15. Appareil Urinaire
1 a) V b) V c) F d) V e) V
2 a) V b) V c) V d) F e) F
3 a) F b) V c) F d) V e) V
4. a) V b) V c) F d) F e) V

16. Appareil Génital Masculin
1 a) F b) V c) V d) V e) V
2 a) V b) V c) F d) V e) F
3 a) F b) V c) V d) F e) V
4 a) F b) V c) V d) V e) V

17. Appareil Génital Féminin
1 a) F b) V c) V d) V e) F
2 a) V b) F c) V d) V e) V
3 a) V b) F c) V d) F e) V
4 a) V b) V c) F d) V e) V

18. Peau et Glande Mammaire
1 a) V b) V c) F d) V e) F
2 a) F b) V c) F d) F e) F
3 a) F b) F c) V d) V e) V
4 a) V b) V c) V d) V e) V

19. Organes des Sens
1 a) V b) V c) V d) F e) F
2 a) V b) V c) F d) V e) V
3 a) F b) V c) V d) V e) V
4 a) V b) F c) V d) V e) V

Index

HISTOLOGIE HUMAINE

• STEVENS • LOWE •

Cette seconde édition offre une toute nouvelle approche pour l'étude de l'**histologie humaine**.
De superbes photographies en couleurs de pièces macroscopiques et de coupes de tissus humains illustrent les données macro et microscopiques.
Des schémas en couleurs, souvent en trois dimensions, facilitent l'assimilation de l'histologie et aident à comprendre la structure et la fonction des cellules, des tissus et des organes.
Des encadrés d'histologie pratique, entourés de vert, montrent ce qu'il faut regarder au cours des travaux pratiques de microscopie.
Des encadrés de séméiologie clinique, entourés de bleu, expliquent comment un processus pathologique modifie la structure et la fonction d'un tissu.
Des notions actualisées en recherche fondamentale apportent une connaissance approfondie des découvertes récentes et de la structure moléculaire des cellules et des tissus.
Des encadrés «mots-clés» aident à retenir, de façon régulière, les notions les plus importantes, pendant les cours et avant un examen.
À la fin de chaque chapitre, une liste de questions, sous forme de propositions vraies ou fausses, permet de tester ses connaissances.
Un texte pointu, clair et pertinent, de nombreuses photographies et schémas explicatifs en couleurs, sans fioritures ni approximations, des aide-mémoire et des questions récapitulatives constituent donc les qualités principales de cet ouvrage qui sera particulièrement utile aux étudiants de premier et deuxième cycles en médecine et sciences de la vie.

